

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aciprex, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aciprex, 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg escytalopramu w postaci szczawianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Aciprex, 10 mg:

Białe, owalne (ok. 8,1 x 5,6 mm) tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresji.

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

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawki dobowej większej niż 20 mg.

Duże epizody depresji

Zwykle stosuje się dawkę 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. Po ustąpieniu objawów leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby utrwalić odpowiedź na leczenie.

Zaburzenia lęku napadowego (lęku panicznego) 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 zwiększyć 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

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawkę można następnie zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długotrwałą terapię osób odpowiadających na leczenie badano przez 6 miesięcy, można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; korzyści prowadzonego leczenia 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 przeprowadzono badań porównujących omawiane leczenie z terapią poznawczo-behawioralną. 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.

Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę. Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia 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.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni odpowiednio długo, aby uzyskać pewność, że objawy choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być regularnie oceniane (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 produktu Aciprex w leczeniu fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Produktu Aciprex nie należy stosować 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 dawkowania. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie wyjątkowej ostrożności, również podczas dostosowywania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

Pacjentom, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się 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 z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Kończąc leczenie produktem Aciprex dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres przynajmniej 1-2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). W razie wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszenia dawki lub odstawienia produktu, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować wolniejsze zmniejszanie dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Aciprex stosuje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne leczenie nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego przebiegającego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie escytopramu z odwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy A (np. moklobemidem) lub linezolidem (odwracalny nioselektywny inhibitor monoaminooksydazy) z powodu ryzyka zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytopramu z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT (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 - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Produktu Aciprex nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W prowadzonych badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i 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 zostanie jednak decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować czy nie występują u niego skłonności samobójcze. Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z lękiem napadowym (napady lęku panicznego) w początkowym okresie leczenia lekami 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 produktu należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki po raz pierwszy lub jeżeli zwiększy się częstość napadów (u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej padaczką). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI,

a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod szczególną kontrolą. Leki z grupy SSRI należy odstawić w razie zwiększenia częstości napadów drgawkowych.

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 lekami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Konieczna może być zmiana dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do uzyskania istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych kilku tygodniach leczenia lub dłużej. Pacjentów należy uważnie obserwować aż do czasu jej wystąpienia. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa jest zwiększone we wczesnym okresie uzyskiwania poprawy.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się escitalopram, 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 wykazała, że u pacjentów w wieku poniżej 25 roku życia z zaburzeniami psychicznymi, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi (w porównaniu z grupą otrzymującą placebo) występuje zwiększone ryzyko zachowań samobójczych.

Pacjentów należy uważnie obserwować, szczególnie z grup zwiększonego ryzyka, na początku leczenia oraz podczas zmiany dawkowania.

Pacjenci i ich rodziny powinni zostać poinformowani o konieczności obserwacji każdego pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia myśli i zachowań samobójczych bądź innych nietypowych zmian w zachowaniu. W razie ich wystąpienia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Aktyzja i (lub) niepokój psychofizyczny

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwanym stanem niepokoju i przymusem poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność do 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

W rzadkich przypadkach informowano o hiponatremii podczas leczenia lekami z grupy SSRI. Hiponatremia jest prawdopodobnie spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyna) – SIADH i na ogół ustępuje po odstawieniu produktu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza gdy równocześnie stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpyschotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidynę oraz dipirydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

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

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

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

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz produkty o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu może wskazywać jednoczesne wystąpienie takich objawów jak: pobudzenie, drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, należy natychmiast odstawić lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia występują często, zwłaszcza jeśli odstawienie produktu było nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu produktu wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escitalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i wielkość dawki oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (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, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają małe i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

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

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 produktu zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escitalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz „Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii”, punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaczną bradykardią, u pacjentów po niedawno przeżytym ostrym zawale mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii i należy je skorygować przed rozpoczęciem terapii escytalopramem.

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

W przypadku wystąpienia objawów arytmii podczas terapii escytalopramem, należy przerwać stosowanie leku i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

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

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

Zaburzenia czynności seksualnych

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

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w maksymalnej dawce dobowej, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

U pacjentów leczonych lekiem z grupy SSRI w skojarzeniu z nioselektywnym nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie lekiem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorem MAO, donoszono o wystąpieniu ciężkich reakcji niepożądanych (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

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

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając najmniejszą zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając najmniejszą zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostać pod stałą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B), należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemiczną mieszaniną cytalopramu było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych escytalopramu w połączeniu z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć efektu addytywnego escytalopramu i tych leków. Z tego powodu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperidol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksifloksacyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii – szczególnie halofantryna) i niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Leki o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne podawanie z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Leki obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy [np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI)], lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem.

Lit, tryptofan

Informowano o nasileniu działania w przypadkach stosowania leków z grupy SSRI w skojarzeniu z litem i tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leki z grupy SSRI oraz wymienione leki.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Stosowanie escytalopramu jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. W czasie rozpoczynania leczenia escytalopramem lub jego odstawiania u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

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

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escitalopramu z alkoholem. Jednak, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu psychotropowym, spożywanie alkoholu podczas leczenia nie jest zalecane.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów powodujących hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ w takich przypadkach zwiększa się ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escitalopramu

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

Podawanie escitalopramu jednocześnie z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu. Podawanie escitalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania escitalopramu jednocześnie z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Konieczne może być zmniejszenie dawki escitalopramu na podstawie obserwacji działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego.

Wpływ escitalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escitalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escitalopramu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają niski indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpyschotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Stosowanie w skojarzeniu z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escitalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania escitalopramu w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu Aciprex nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, a wówczas jedynie po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

Noworodka należy obserwować, jeśli kobieta kontynuowała stosowanie produktu Aciprex w późniejszych okresach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu.

Jeśli matka stosowała lek z grupy SSRI/SNRI w późniejszych okresach 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, drżenie, drżaczka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze snem. Objawy te mogą być wynikiem działania serotonergicznego lub objawami z odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się bezpośrednio lub wkrótce (<24h) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Zaobserwowane ryzyko wynosi w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji częstość występowania PPHN wynosi 1 do 2 przypadków 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 ciąży miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

Należy się spodziewać, że escitalopram przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu.

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

Wykazano, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie psychoaktywne produkty lecznicze mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec przed możliwym ryzykiem wpływu produktu 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 na ogół maleją wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych.

Znane reakcje niepożądane na leki z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escitalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich z uwzględnieniem stosowania placebo.

Częstość występowania określano jako:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$),

bardzo rzadko (<1/10 000),
częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Hiponatremia, jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne		Lęk, niepokój psychoruchowy, nieprawidłowe marzenia senne; zmniejszenie popędu płciowego; Kobiety: brak orgazmu	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania	Agresja, depersonalizacja, omamy	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsenna, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie	Zespół serotoninowy	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, pobudzenie psychomotoryczne/ akatyzja ¹
Zaburzenia oka			Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Tachykardia	Bradykardia	Wydłużenia odstępu QT, arytmia komorowa, w tym zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i>

Zaburzenia naczyniowe					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie zatok, ziewanie	Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej	Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z odbytu)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zwiększone pocenie się	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd		Siniaki, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, bóle mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy		Mlekotok, krwotok poporodowy ³ Mężczyźni: priapizm.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka	Obrzęk		

¹⁾ Informowano o takich działaniach niepożądanych po stosowaniu leków z grupy SSRI

²⁾ Raportowano występowanie myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii escitalopramem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

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

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemierności 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).

Efekty klasy

Badania epidemiologiczne prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 i więcej lat wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) 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. Jeśli 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

Al. Jerozolimskie 181C

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; często dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o małym nasileniu objawów lub braku objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu; w większości takich przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały ciężkich objawów.

Objawy

W zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu stwierdzano głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), przewodu pokarmowego (nudności i (lub) wymioty), układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiaryowość) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i (lub) wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Postępowanie

Nie ma swoistej odtrutki. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymać ich drożność oraz zapewnić odpowiednią 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 produktu. Zaleca się monitorowanie akcji serca i czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

Zaleca się monitorowanie EKG w przypadku przedawkowania escytalopramu przez pacjentów z wrodzoną bradykardią/niewydolnością serca, u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które powodują wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. 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

Escyitalopram 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 powinowactwo jest 1000 razy mniejsze.

Escyitalopram ma niewielkie lub 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 , histaminowych H₁, muskarynowych cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych.

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

Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG z udziałem zdrowych osób wykazano zmianę odstępu QTc względem wartości wyjściowej (ocenioną na podstawie korekty metodą Fridericia) o 4,3 milisekundy (90% CI: 2,2; 6,4) po dawce 10 mg/dobę i o 10,7 milisekundy (90% CI: 8,6; 12,8) po ponadterapeutycznej dawce 30 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Duże epizody depresyjne

Escyitalopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy zareagowali na escyitalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało losowo przydzielonych do kontynuacji leczenia escyitalopramem w tej samej dawce lub placebo, przez okres do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escyitalopramu, czas do nawrotu choroby w przeciągu następnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu u tych, którzy otrzymywali placebo.

Fobia społeczna

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

Zaburzenia lękowe uogólnione

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

W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech podobnych badań obejmujących 421 pacjentów leczonych escyitalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo – odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i u 37,1% i 20,8% uzyskano remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane od 1. tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escyitalopramu 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 12 tygodniowego leczenia (faza otwarta).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymujący escyitalopram w dawce 20 mg na dobę po 12 tygodniach wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali

Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escitalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Zapobieganie nawrotom wykazano dla escitalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy zareagowali na escitalopram w trwającej 16 tygodni fazie otwartej badania i uczestniczyli w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie podwójnie ślepej próby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Escitalopram wchłania się niemal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosi 4 godziny po wielokrotnym podaniu dawki). Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escitalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak mieszaniny racemicznej cytalopramu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escitalopram 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 escitalopramu. Przemiana escitalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

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

Liniowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (kryterium A i B według klasyfikacji Childa i Pugh'a) okres półtrwania escitalopramu 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 mieszaniny racemicznej cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (Cl_{kr} 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń metabolitów w osoczu, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, stężenie escitalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie.

U osób z wolnym metabolizmem leków z udziałem izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku escitalopramu nie wykonano pełnego zestawu konwencjonalnych badań nieklinicznych, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escitalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zatem odnieść do escitalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escitalopram i cytalopram działały szkodliwie na serce, w tym powodowały zastoinową niewydolność serca po kilku tygodniach stosowania dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce ma raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu, niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiągniętych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escitalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku 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 (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednak dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escitalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po długotrwałym podawaniu escitalopramu i cytalopramu szczurom obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w najądrach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na produkt podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania produktu. 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 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 przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi. Brak dostępnych analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escitalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry White Y-1-7000 o składzie:

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane pakowane są w blistry OPA/Aluminium/PVC-Aluminium, umieszczone w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aciprex, 10 mg: pozwolenie nr 16362

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 18 stycznia 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 maja 2015

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

15.03.2021