

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pramatis, 5 mg, tabletki powlekane
Pramatis, 10 mg, tabletki powlekane
Pramatis, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pramatis, 5 mg
Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) w postaci szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 65,07 mg laktozy (jednowodnej).

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 86,67 mg laktozy (jednowodnej).

Pramatis, 20 mg
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) w postaci szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 173,34 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Pramatis, 5 mg
Biała, okrągła tabletki powlekana o średnicy 5,7-6,3 mm.

Pramatis, 10 mg
Biała, owalna tabletki powlekana długości 7,7-8,3 mm i szerokości 5,2-5,8 mm, z rowkiem ułatwiającym przełamywanie po jednej stronie.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

Pramatis, 20 mg
Biała, okrągła tabletki powlekana o średnicy 9,2-9,8 mm, z krzyżującymi się rowkami ułatwiającymi przełamywanie po obu stronach.
Tabletki można podzielić na cztery równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.
Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku, z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie fobii społecznej.
Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.
Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Epizody dużej depresji

Zazwyczaj stosowaną dawką jest 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Do uzyskania działania przeciwdepresyjnego konieczne jest zazwyczaj 2 do 4 tygodni. Po ustąpieniu objawów wymagana jest kontynuacja leczenia przez co najmniej 6 miesięcy w celu utrwalenia odpowiedzi terapeutycznej.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku, z agorafobią lub bez agorafobii

Zaleca się stosowanie w pierwszym tygodniu dawki początkowej 5 mg, którą następnie zwiększa się do 10 mg na dobę. Dawkę można w dalszym stopniu zwiększać w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, maksymalnie do 20 mg na dobę.

Maksymalną skuteczność produktu leczniczego uzyskuje się po upływie około 3 miesięcy. Leczenie trwa kilka miesięcy.

Fobia społeczna

Zwykle stosuje się 10 mg raz na dobę. Do ustąpienia objawów konieczne są na ogół 2 do 4 tygodni leczenia. Po tym czasie dawkę można zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć maksymalnie do 20 mg, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Fobia społeczna jest chorobą przewlekłą i w celu utrwalenia odpowiedzi terapeutycznej zaleca się stosowanie leku przez 12 tygodni. Oceniano długotrwałe (trwające 6 miesięcy) leczenie pacjentów, u których uzyskano początkową odpowiedź na lek i można je rozważyć w indywidualnych przypadkach w celu zapobiegania nawrotowi objawów. Korzyści z leczenia należy oceniać regularnie.

Fobia społeczna, to ścisły termin diagnostyczny szczególnego zaburzenia, którego nie należy mylić z nadmierną nieśmiałością. Leczenie farmakologiczne wskazane jest tylko wtedy, gdy zaburzenie to znacząco zakłóca aktywność zawodową i społeczną pacjenta.

Nie oceniono pozycji takiego leczenia wobec terapii poznawczo-behawioralnej. Leczenie farmakologiczne stanowi część całościowej strategii terapeutycznej.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Oceniano długotrwałe (trwające co najmniej 6 miesięcy) leczenie pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg na dobę, u których uzyskano początkową odpowiedź na lek. Korzyści z leczenia oraz stosowaną dawkę należy oceniać regularnie (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZOK)

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

ZOK jest chorobą przewlekłą, dlatego pacjenci powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów.

Korzyści z leczenia oraz stosowaną dawkę należy oceniać regularnie (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 10 mg na dobę w zależności od uzyskanej odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Produktu leczniczego Pramatis nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) zalecana jest ostrożność (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przez pierwsze dwa tygodnie leczenia zaleca się podawanie dawki początkowej 5 mg na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest ostrożność i szczególnie ostrożne stopniowe zwiększanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci wolno metabolizujący leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

U pacjentów wolno metabolizujących leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie leczenia.

Dawkę tę można zwiększyć do 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Jeśli leczenie escitalopramem ma być przerwane, dawkę należy zmniejszać stopniowo przez co najmniej 1 do 2 tygodni w celu obniżenia ryzyka wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia występują objawy źle tolerowane przez pacjenta, można rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować bardziej stopniowe zmniejszanie dawki.

Pramatis 10 mg, Pramatis 20 mg

Podzielna tabletki umożliwia elastyczność w dostosowaniu dawkowania. Jeśli jednak pacjenci nie mogą podzielić tabletek we właściwy sposób, preferowane powinny być tabletki o niższej mocy.

Sposób stosowania

Produkt leczniczy Pramatis stosuje się w pojedynczej dawce dobowej, którą można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne leczenie niewybiórczymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią, itd. (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie escitalopramu i odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy typu A (np. moklobemidu) lub odwracalnego niewybiórczego inhibitora MAO – linezolidu jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wywołania zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Stosowanie escitalopramu jest przeciwwskazane u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
Przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się do selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI), jako grupy terapeutycznej.

Dzieci i młodzież

Escitalopram nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) i wrogość (głównie agresja, zachowania opozycyjne i złość) były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli jednak na podstawie potrzeby klinicznej podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie występują u niego zachowania samobójcze. Ponadto brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży oraz jego wpływu na wzrastanie, dojrzewanie, rozwój poznawczy i behawioralny.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku może nastąpić nasilenie objawów lękowych w początkowym okresie stosowania leków przeciwdepresyjnych. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni dalszego leczenia. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia stanów lękowych zaleca się stosowanie małej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

Stosowanie escitalopramu należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią po raz pierwszy drgawki lub u pacjentów z rozpoznaną wcześniej padaczką zwiększy się częstość napadów drgawkowych. Należy unikać stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z nieustabilizowaną padaczką, a stan pacjentów z padaczką wyrównaną farmakologicznie należy starannie kontrolować.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 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.

Mania

Leki z grupy SSRI należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić w przypadku wystąpienia fazy maniakalnej.

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę stosowanie leków z grupy SSRI może zaburzać kontrolę glikemii, powodując hipoglikemię lub hiperglikemię. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania wyraźnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

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

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, przyjmujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego 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 i niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) wiąże się z występowaniem akatzji, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym poczuciem wewnętrznego niepokoju i koniecznością poruszania się, często z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Objawy te występują najczęściej w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występuje akatzja, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Podczas stosowania leków z grupy SSRI rzadko opisywano hiponatremię, spowodowaną prawdopodobnie nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH) i na ogół ustępującą po przerwaniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci otrzymujący escitalopram w skojarzeniu z innymi lekami powodującymi hiponatremię.

Krwotok

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas stosowania leków z grupy SSRI nieprawidłowych krwawień skórnych, takich jak wybroczyny i plamica. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów leczonych SSRI zalecana jest ostrożność, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowych leków przeciwpsychotycznych i pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NLPZ], tyklopidyny i dipirydamolu) oraz u pacjentów z rozpoznaną skłonnością do krwawień.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i elektrowstrząsów jest ograniczone, dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy

Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania escitalopramu z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotonergicznym, takimi jak tryptany (w tym sumatryptan), opioidy (w tym buprenorfina i tramadol) oraz tryptofan.

Rzadko opisywano występowanie zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym. Na możliwość rozwoju tego potencjalnie zagrażającego życiu zespołu wskazuje jednocześnie wystąpienie objawów takich, jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe, mioklonie i hipertermia i (lub) objawy ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku wystąpienia takich objawów, lek z grupy SSRI i lek serotoninergiczny należy natychmiast odstawić oraz wdrożyć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leku z grupy SSRI i produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może zwiększać częstość działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu leczenia, zwłaszcza nagłym, często występują objawy odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia występowały u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i u 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników obejmujących czas trwania leczenia, stosowaną dawkę i szybkość jej zmniejszania. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), pobudzenie psychoruchowe lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie mięśniowe, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominęli dawkę leku.

Objawy te przeważnie ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u części osób występowanie ich może się przedłużać (2 do 3 miesięcy lub dłużej). Dlatego podczas odstawiania escytalopramu zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia”, punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

Ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne, zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 5.3).

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. W okresie po wprowadzeniu escytalopramu do obrotu opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Dotyczyły one głównie kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub istniejącym wydłużeniem odstępu QT albo z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się ostrożność u pacjentów z istotną bradykardią, u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego lub z nieskompensowaną niewydolnością serca.

Przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, ze względu na zwiększone ryzyko złośliwych arytmii.

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

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

Jaskra z zamkniętym kątem

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, w tym escitalopram, mogą wpływać na wielkość żrenic, powodując ich rozszerzenie. Działanie to może prowadzić do zwężenia kąta przesączania, zwiększenia ciśnienia w gałce ocznej i jaskry z zamkniętym kątem, zwłaszcza u pacjentów z predyspozycjami do rozwoju jaskry. Dlatego escitalopram należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną jaskrą z zamkniętym kątem lub jaskrą w wywiadzie.

Pramatis zawiera laktozę i sól

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leczenie skojarzone przeciwwskazane

Nieodwracalne, niewybiórcze IMAO

Opisywano przypadki ciężkich reakcji u pacjentów otrzymujących lek z grupy SSRI w skojarzeniu z niewybiórczym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminoooksydazy (IMAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno zakończyli stosowanie leku z grupy SSRI i rozpoczęli stosowanie IMAO (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjenta rozwijał się zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z niewybiórczymi, nieodwracalnymi IMAO jest przeciwwskazane. Podawanie escitalopramu można rozpocząć po 14 dniach od zakończenia leczenia nieodwracalnym IMAO. Między odstawieniem escitalopramu a rozpoczęciem leczenia niewybiórczym, nieodwracalnym IMAO należy zachować przerwę co najmniej 7 dni.

Odwracalny, wybiórczy inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego skojarzone leczenie escitalopramem i inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy je rozpocząć stosując najmniejsze zalecane dawki i szczególnie starannie kontrolować stan kliniczny pacjenta.

Odwracalny, niewybiórczy inhibitor MAO (linezolid)

Linezolid (antybiotyk) jest odwracalnym, niewybiórczym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escitalopramem. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy go podawać w minimalnych dawkach i pod ścisłą obserwacją kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, wybiórczy inhibitor MAO-B (selegilina)

W przypadku leczenia skojarzonego z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B) wymagana jest ostrożność ze względu na ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego. Podawanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę razem z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych escitalopramu stosowanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. Nie można jednak wykluczyć ich addytywnego działania. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, dożylnie podawana erytromycyna, pentamidyna), leki przeciwmalaryczne (zwłaszcza halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, hydroksyzyna, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zastosowania środków ostrożności

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym np. opioidami (w tym tramadolem i buprenorfiną) i tryptanami (w tym sumatryptanem) może prowadzić do potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które również mogą obniżać próg drgawkowy (takich jak leki przeciwdepresyjne [trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI], neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflochina, bupropion i tramadol).

Lit, tryptofan

Istnieją doniesienia o zwiększeniu działania farmakologicznego po podaniu leku z grupy SSRI razem z litem lub tryptofanem. Dlatego należy zachować ostrożność, podejmując leczenie skojarzone lekami z grupy SSRI i wymienionymi produktami leczniczymi.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotok

Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może zmieniać ich działanie przeciwzakrzepowe. Pacjentom otrzymującym doustne leki przeciwzakrzepowe należy zapewnić staranną kontrolę parametrów układu krzepnięcia podczas rozpoczynania lub zakończenia leczenia escytalopramem (patrz punkt 4.4).

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

Alkohol

Nie są spodziewane interakcje farmakodynamiczne ani farmakokinetyczne między escytalopramem a alkoholem. Jednak podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, jednoczesne stosowanie z alkoholem nie jest zalecane.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych powodujących hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię ze względu na zwiększone ryzyko złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

Metabolizm escytalopramu przebiega głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwe, że również izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 uczestniczą w metabolizmie escytalopramu, ale w mniejszym stopniu. Przemiany głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) prawdopodobnie są częściowo katalizowane przez CYP2D6.

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

Jednoczesne podawanie escytalopramu z cymetydyną (inhibitorem aktywności enzymatycznej o umiarkowanej sile działania) w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania obu leków. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując escytalopram w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie obserwacji działań niepożądanych w trakcie leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Escytalopram jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Zaleca się ostrożność podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i charakteryzują się wąskim przedziałem terapeutycznym, takimi jak flekainid, propafenon i metoprolol (kiedy jest stosowany w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie przez CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Jednoczesne podawanie z dezypraminą lub metoprololem w obu przypadkach powodowało dwukrotne zwiększenie stężeń tych dwóch substratów CYP2D6 w osoczu.

Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również powodować niewielkie zahamowanie aktywności CYP2C19. Zalecane jest zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania leków metabolizowanych przez CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu u kobiet w ciąży są ograniczone.

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

Dopuszcza się stosowanie produktu leczniczego Pramatis w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Należy obserwować stan noworodka, jeśli matka przyjmowała produkt leczniczy Pramatis w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Należy unikać gwałtownego odstawiania leku w okresie ciąży.

U noworodków matek, które przyjmowały leki z grupy SSRI i SNRI w późnym okresie ciąży, mogą występować następujące objawy: niewydolność oddechowa, sinica, bezdech, napady drgawkowe, niestabilna temperatura ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone lub osłabione napięcie mięśniowe, wzmożenie odruchów, drżenie mięśniowe, niepokój ruchowy, drażliwość, ospałość, nieustanny płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotoninergicznym leku lub objawami z odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się bezpośrednio po porodzie lub niedługo po nim (<24 godzin).

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, zwłaszcza w jej późnym okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn – PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż, podczas gdy w ogólnej populacji PPHN występuje w 1 do 2 na 1000 ciąż.

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

Karmienie piersią

Można się spodziewać, że escytalopram będzie przenikał do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia.

Płodność

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

Z opisów przypadków zastosowania niektórych leków z grupy SSRI u ludzi wynika, że działanie to jest odwracalne. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wprawdzie wykazano, że escitalopram nie wpływa na funkcje intelektualne i psychoruchowe, jednak wszystkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy poinformować o potencjalnym ryzyku wpływu leku na zdolność prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia, a ich nasilenie i częstość zazwyczaj zmniejszają się w trakcie dalszego leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Znane reakcje niepożądane występujące podczas stosowania leków z grupy SSRI i zgłaszane po zastosowaniu escitalopramu w trakcie kontrolowanych placebo badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu (zgłoszenia spontanicznie) wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością.

Dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych i nie uwzględniają poprawki na efekt placebo. Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\,000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Częstość nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój psychoruchowy, nietypowe marzenia senne, zmniejszenie popędu płciowego, anorgazmia u kobiet
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady paniki, stan splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Częstość nieznana	Mania, myśli i zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsennaś, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Częstość nieznana	Dyskinezy, zaburzenia ruchu, drgawki, niepokój psychoruchowy/aktyzja ¹
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia

	Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w EKG, komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Częstość 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, zaparcie, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Niezbyt często	Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększona potliwość
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Częstość nieznana	Wybroczyny podskórne, obrzęk naczyńnioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwawienia maciczne bez związku z miesiączką, nadmiernie obfite miesiączki
	Częstość nieznana	Mlekotok, mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęki

¹ Zdarzenia te opisywano w przypadku SSRI, jako grupy.

² Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszano w trakcie leczenia escitalopramem lub we wczesnym okresie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Wydłużenie odstępu QT

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu notowano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Dotyczyły one głównie kobiet, pacjentów z hipokaliemią, z istniejącym wydłużeniem odstępu QT lub pacjentów z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Działania SSRI jako klasy leków

Badania epidemiologiczne przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku co najmniej 50 lat wykazały zwiększone ryzyko złamań kości związane ze stosowaniem leków z grupy SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm powstawania tego ryzyka nie jest znany.

Objawy odstawienia obserwowane w przypadku przerwania leczenia

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często powoduje objawy odstawienia. Do najczęściej opisywanych reakcji należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i odczucie przypominające wstrząs elektryczny), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie psychoruchowe lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół zdarzenia te mają lekkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, ale u niektórych pacjentów ich przebieg może być ciężki i (lub) przedłużony. Dlatego w przypadku, gdy leczenie escitalopramem nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leku metodą

zmniejszania dawki (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/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 dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach obejmują jednoczesne przedawkowanie innych leków. W większości przypadków objawy były nieznacznie nasilone lub nie występowały. Przypadki zgonów były rzadko opisywane po przedawkowaniu samego escytalopramu; większość przypadków obejmowała równoczesne przedawkowanie innych leków. Sam escytalopram w dawkach od 400 do 800 mg nie powodował ciężkich objawów.

Objawy

Objawy opisane w doniesieniach dotyczących przedawkowania escytalopramu obejmują reakcje związane głównie z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy (od zawrotów głowy, drżenia mięśniowego i pobudzenia do rzadkich przypadków zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), na przewód pokarmowy (nudności i [lub] wymioty) i układ krążenia (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Postępowanie

Brak swoistej odtrutki. Należy zapewnić i utrzymywać drożność dróg oddechowych, zapewnić odpowiednią podaż tlenu i czynność układu oddechowego. Należy rozważyć płukanie żołądka i podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zalecane jest monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz zastosowanie ogólnego leczenia objawowego i podtrzymującego.

W razie przedawkowania produktu leczniczego należy kontrolować zapis EKG u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradykardią, pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstępn QT lub pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy, kod ATC: N06AB10

Mechanizm działania

Escytalopram jest wybiórczym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotonininy (5-HT) z dużym powinowactwem do głównego miejsca wiążącego. Wiąże się również z miejscem allosterycznym transportera serotonininy, ale z 1000 razy mniejszym powinowactwem.

Escytalopram nie wykazuje lub ma niewielkie powinowactwo do szeregu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptorów dopaminergicznych D₁ i D₂, receptorów adrenergicznych α₁, α₂ i β, histaminowych H₁, cholinergicznych typu muskarynowego, benzodiazepinowych i opioidowych.

Hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem, wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escitalopramu.

Działania farmakodynamiczne

W kontrolowanym placebo badaniu EKG z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym u zdrowych osób zmiana QTc (po korekcji metodą Fridericia) w stosunku do wartości wyjściowej 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 supratherapeutycznej dawki 30 mg/dobę, patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9.

Skuteczność kliniczna

Epizody dużej depresji

Escitalopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym leczeniu epizodów dużej depresji w trzech spośród czterech krótkotrwałych (8-tygodniowych), kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślełą próbą. W długotrwałym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom, 274 pacjentów, którzy zareagowali na lek w początkowej, 8-tygodniowej otwartej fazie leczenia escitalopramem w dawce 10 lub 20 mg na dobę, przydzielono losowo do grupy otrzymującej w dalszym ciągu escitalopram w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo, przez okres do 36 tygodni. W badaniu tym czas do wystąpienia nawrotu w ciągu następnych 36 tygodni był znacząco dłuższy u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie escitalopramem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Fobia społeczna

Escitalopram był skuteczny zarówno w trzech krótkotrwałych (12-tygodniowych) badaniach, jak i u pacjentów reagujących na leczenie w trwającym 6 miesięcy badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom fobii społecznej. W 24-tygodniowym badaniu dotyczącym ustalenia sposobu dawkowania wykazano skuteczność escitalopramu w dawkach 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escitalopram w dawce 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech na cztery badania kontrolowane placebo.

Łączne dane z trzech badań o podobnym schemacie, obejmujących 421 pacjentów leczonych escitalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo, wykazały, że u 47,5% i 28,9% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, a u 37,1% i 20,8% uzyskano remisję. Stały wynik leczenia obserwowano od 1. tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escitalopramu w dawce dobowej 20 mg wykazano w randomizowanym badaniu trwającym od 24 do 76 tygodni, z udziałem 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie podczas 12-tygodniowej początkowej, otwartej fazy badania.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą wyodrębniono po 12 tygodniach pacjentów otrzymujących escitalopram w dawce 20 mg na dobę od grupy otrzymującej placebo na podstawie całkowitej punktacji w skali pomiaru nasilenia obsesji i kompulsji Yale-Brown (Y-BOCS). Po 24 tygodniach wykazano przewagę escitalopramu w dawkach dobowych 10 mg i 20 mg w porównaniu z placebo.

Wykazano skuteczność escitalopramu w dawkach dobowych 10 mg i 20 mg w zapobieganiu nawrotom u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na escitalopram w trwającej 16 tygodni otwartej fazie badania i których zakwalifikowano do 24-tygodniowej, randomizowanej fazy z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest prawie całkowite i niezależne od spożycia pokarmu. Średni czas do uzyskania stężenia maksymalnego (średnia wartość T_{max}) po podaniu wielokrotnym wynosi 4 godziny. Należy

się spodziewać, że podobnie jak w przypadku racemicznego cytalopramu, bezwzględna biodostępność escytalopramu będzie wynosiła około 80%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d,\beta}/F$) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg. Wiązanie escytalopramu i jego głównych metabolitów z białkami osocza wynosi poniżej 80%.

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitów: demetylowanego i didemetylowanego. Oba są farmakologicznie czynne. Alternatywnym szlakiem metabolicznym jest utlenienie azotu do postaci metabolitu N-tlenkowego. Zarówno substancja macierzysta, jak i metabolity są częściowo wydalone w postaci glukuronidów. Po podaniu wielokrotnym średnie stężenie metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynosi zazwyczaj, odpowiednio, 28 do 31% i stanowi mniej niż 5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział enzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalanie

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

Liniowość

Farmakokinetyka escytalopramu jest liniowa. Stan stacjonarny stężeń w osoczu uzyskiwany jest w ciągu około 1 tygodnia. Po podawaniu dawki dobowej 10 mg uzyskuje się średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Wydaje się, że usuwanie escytalopramu przebiega wolniej u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Ekspozycja układowa (AUC) jest o około 50% większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha) okres półtrwania escytalopramu był około dwukrotnie dłuższy, a ekspozycja o 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U osób z ograniczoną wydolnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 53 ml/min) obserwowano wydłużenie okresu półtrwania i nieznaczne zwiększenie ekspozycji na racemiczny cytalopram. Stężenia metabolitów w osoczu nie były badane, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki z udziałem CYP2C19 stężenie escytalopramu jest dwukrotnie większe niż u osób o szybkim metabolizmie. Nie zanotowano istotnych zmian ekspozycji u osób o wolnym metabolizmie leków z udziałem CYP2D6 (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono pełnego zestawu konwencjonalnych badań nieklinicznych escytalopramu, gdyż połączone badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Z tego względu wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zastosować do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych u szczurów escytalopram i cytalopram wykazywały działanie kardiotoksyczne, włącznie z wywołaniem niewydolności serca, po kilku tygodniach

stosowania dawek powodujących ogólne działanie toksyczne. Wydaje się, że toksyczne działanie na serce jest bardziej związane z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ekspozycją układową (AUC). Maksymalne stężenie w osoczu przy braku działań niepożądanych było 8-krotnie większe od wartości uzyskiwanych w zastosowaniach klinicznych, podczas gdy wartość AUC dla escytalopramu była jedynie 3 do 4 razy większa niż osiągnięta w zastosowaniach klinicznych. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe od wartości uzyskiwanej w zastosowaniach klinicznych. Wyniki te są prawdopodobnie związane ze wzmożonym oddziaływaniem na aminy biogenne, tj. są wtórne w stosunku do zasadniczego działania farmakologicznego, powodując skutki hemodynamiczne (zmniejszenie przepływu wieńcowego) i niedokrwienie. Jednak dokładny mechanizm działania toksycznego na serce u szczurów nie jest znany. Doświadczenie kliniczne dotyczące cytalopramu oraz doświadczenia zgromadzone podczas badań klinicznych z zastosowaniem escytalopramu nie wskazują, aby obserwacje te miały swoje odpowiedniki w zastosowaniu klinicznym.

W niektórych tkankach, np. w płucach, najądrzach i wątrobie obserwowano zwiększoną zawartość fosfolipidów po dłuższym stosowaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów. Zmiany w najądrzach i wątrobie były obserwowane przy ekspozycjach podobnych jak u ludzi. Efekt ten był odwracalny po zaprzestaniu leczenia. Nagromadzenie fosfolipidów (fosfolipidoza) u zwierząt obserwowano w związku ze stosowaniem wielu leków o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma istotne znaczenie u ludzi.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój u szczurów obserwowano działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i odwracalne opóźnienie kostnienia) przy ekspozycjach (mierzonym AUC) większych od ekspozycji uzyskiwanej w zastosowaniach klinicznych. Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badanie dotyczące rozwoju przed- i pourodzeniowego wykazało zmniejszenie przeżycia w okresie laktacji przy ekspozycjach (mierzonych AUC) większych od ekspozycji uzyskiwanej w zastosowaniach klinicznych.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i wskaźnika ciążowego, zmniejszenie liczby implantacji i powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi. Nie są dostępne dane dotyczące takiego działania escytalopramu u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Butelki z HDPE

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Butelki z HDPE

Po pierwszym otwarciu: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 200 i 500 tabletek powlekanych

Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku

28, 30, 56, 60, 98, 100 i 250 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pramatis 5 mg	Pozwolenie nr 18721
Pramatis 10 mg	Pozwolenie nr 18722
Pramatis 20 mg	Pozwolenie nr 18724

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.12.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.10.2024 r.