

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esciteva, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Esciteva, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Esciteva, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Esciteva, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Esciteva 5 mg: Każda tabletki zawiera 5 mg escytalopramu, co odpowiada 6,3875 mg escytalopramu szczawianu.

Esciteva 10 mg: Każda tabletki zawiera 10 mg escytalopramu, co odpowiada 12,775 mg escytalopramu szczawianu.

Esciteva 15 mg: Każda tabletki zawiera 15 mg escytalopramu, co odpowiada 19,1625 mg escytalopramu szczawianu.

Esciteva 20 mg: Każda tabletki zawiera 20 mg escytalopramu, co odpowiada 25,55 mg escytalopramu szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 5 mg tabletki zawiera 58,935 mg laktozy jednowodnej.

Każda 10 mg tabletki zawiera 117,87 mg laktozy jednowodnej.

Każda 15 mg tabletki zawiera 176,805 mg laktozy jednowodnej.

Każda 20 mg tabletki zawiera 235,74 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Esciteva 5 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem "5" po jednej stronie.

Esciteva 10 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami o średnicy 9 mm z wytłoczonym napisem "10" po jednej stronie.

Esciteva 15 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami o średnicy 11 mm z wytłoczonym napisem "15" po jednej stronie.

Esciteva 20 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami o średnicy 12 mm z wytłoczonym napisem "20" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych.

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

Leczenie społecznych zaburzeń lękowych (fobii społecznej).

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg.

Sposób podawania

Produkt Esciteva podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę ulegającą rozpadowi na języku należy umieścić na języku, gdzie błyskawicznie się rozpuści i może być połknięta bez wody. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest delikatna i należy obchodzić się z nią ostrożnie.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej Esciteva jest biorównoważna z tabletkami powlekanymi escytopramu, ma podobną szybkość i stopień wchłaniania. Ma taką samą dawkę i częstość podawania jak tabletki powlekane escytopramu. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Esciteva mogą być stosowane jako alternatywa dla tabletek powlekanych escytopramu.

Dawkowanie

Esciteva nie nadaje się do podawania wszystkich dawek opisanych poniżej. Dla tych dawek, dostępne są na rynku inne produkty zawierające escytopram.

Duże epizody depresyjne

Zwykle stosowana dawka to 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2 do 4 tygodniach stosowania produktu. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby odpowiedź na leczenie się utrzymała.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku 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 dalej zwiększać, maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

Fobia społeczna

Zwykła dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2 do 4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona 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. Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez 6 miesięcy, można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

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

Nie przeprowadzono oceny porównawczej omawianego leczenia w odniesieniu do poznawczej terapii behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

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).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

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

Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (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 maksymalnie do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie escytalopramem, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez przynajmniej 1-2 tygodnie, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). Jeśli wystąpią objawy nietolerowane przez pacjenta, będące następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale wolniej.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Leczenie skojarzone escytalopramem oraz *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub *odwracalnym nioselektywnym* inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu wraz 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 serotoniny (ang. SSRI – Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Escytalopram nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych, zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, na podstawie potrzeby klinicznej, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany czy nie wystąpią u niego objawy 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 zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi objawy lękowe mogą się nasilić. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowania leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

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

Mania

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

Cukrzyca

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

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększeniem ryzyka występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do istotnej remisji. W pierwszych paru tygodniach leczenia lub przez dłuższy okres terapii może nie być poprawy i pacjentów należy dokładnie monitorować, aż do jej wystąpienia. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

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

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi 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 kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, prowadzonych wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi, wykazała większe ryzyko wystąpienia tendencji samobójczych w grupie leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do grupy placebo, u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Terapii powinno towarzyszyć dokładne monitorowanie pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym okresie leczenia i po zmianie dawki. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw pogorszenia stanu klinicznego, czy pojawienia się zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu i konieczności niezwłocznego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Akatyzia - niepokój psychoruchowy

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

Hiponatremia

W rzadkich przypadkach podczas leczenia środkami z grupy SSRI informowano o występowaniu hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) – ang. SIADH. Hiponatremia na ogół ustępuje po odstawieniu leku. Należy zachować ostrożność u zagrożonych pacjentów, tzn. u osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych środkami, które powodują hiponatremię.

Krwotoki

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

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

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

W rzadko występujących przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednoczesne pojawienie się takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny

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

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

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

Ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i wielkość dawki oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

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

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

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Przyjmowanie escytalopramu związane jest z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT i wystąpienia częstoskurczu komorowego, w tym typu *torsade de pointes*, przeważnie u kobiet z hipokaliemią lub z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, lub z innymi chorobami serca (patrz punkty: 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania leku u pacjentów z ciężką bradykardią lub po przebytych niedawno ostrym zawale serca, lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitów, takie jak: hipokaliemia lub hipomagnezemia zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkich arytmii i powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W przypadku stosowania escytalopramu u pacjentów ze stabilną chorobą serca, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie EKG.

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

Jaskra z zamkniętym kątem

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenic, 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 escytalopram należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną jaskrą z zamkniętym kątem lub jaskrą w wywiadzie.

Zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

Donoszono o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów leczonych lekiem z grupy SSRI w skojarzeniu z nioselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie środkiem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (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 zagrożenie zespołem serotoninowym przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny nioselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nioselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, należy stosować minimalne dawki oraz podawać je pod ścisłą 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 zagrożenie zespołem serotoninowym. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych i farmakodynamicznych badań escytalopramu w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. Nie można wykluczyć addytywnego działania escytalopramu i tych produktów leczniczych. Dlatego przeciwwskazane jest

jednoczesne stosowanie escytalopramu z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne zwłaszcza halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastylna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Leki o działaniu serotoninergicznym

Podawanie w skojarzeniu 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 stosowania w skojarzeniu 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 lub tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność podejmując skojarzone leczenie produktami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny

Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Jednoczesne stosowanie escytalopramu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może zmieniać ich działanie. W czasie wprowadzania leczenia escytalopramem lub jego odstawiania u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić stałą kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

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

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, równoczesne spożycie alkoholu nie jest zalecane.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię lub hipomagnezemię

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

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

Jednoczesne podawanie escytalopramu z omeprazolem w dawce 30 mg na dobę (inhibitor CYP2C19) może spowodować umiarkowane (około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Jednoczesne podawanie escytalopramu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) powodowało umiarkowane zwiększenie (około 70%) stężenia escytalopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

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

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają wąski wskaźnik terapeutyczny, np. z flekainidem, propafenonem i metoprololem (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

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

Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram 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

Dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone.

W badaniach nad toksycznym działaniem escytalopramu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Produktu Esciteva nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

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

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

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension of the newborn PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1 000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1 000 ciąż.

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escytalopram przenika do mleka matki. Z tego względu nie zaleca się stosowania escytalopramu u matek karmiących.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że cytalopram może mieć wpływ na jakość spermy (patrz punkt 5.3). Badania wśród ludzi dotyczące niektórych SSRI wykazują, że wpływ na jakość spermy jest przemijająca. Do dnia dzisiejszego nie zaobserwowano wpływu na płodność człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychomotoryczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu i sprawność. Pacjentów należy ostrzec przed możliwym ryzykiem wpływu leku na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane znane dla SSRI, a także zgłaszane dla escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych czy to jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano tych danych względem placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, przyrost masy ciała
	Niezbyt często	Spadek masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, anoreksja ²

Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój, niepokój psychoruchowy, nieprawidłowe marzenia senne; kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego; kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsенność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, niepokój psychoruchowy - akatyzyja ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG, arytmia komorowa, w tym zaburzenia typu torsade de pointes
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd

	Nieznana	Siniaki, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Mlekotok Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹ Zgłaszano występowanie przypadków myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

² Zdarzenia te były opisywane w odniesieniu do leków z grupy SSRI.

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u pacjentów z hipokaliemią lub pacjentów z istniejącym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Efekt klasy: Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i powyżej, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowe przeciwdepresanty. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia:

Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (szczególnie, kiedy jest nagle) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Obserwowane były: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Przeważnie objawy te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być nasilone i (lub) mogą się przedłużyć. Dlatego też, jeśli nie jest zalecane dalsze kontynuowanie leczenia, należy stopniowo zmniejszać dawkę leku (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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub niewystępowaniu objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały wystąpienia ciężkich objawów.

Objawy

Do objawów obserwowanych po przedawkowaniu escytalopramu zalicza się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżeń i pobudzenia po rzadko występujące przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności, wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i arytmia) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i bradyarytmiami stosujących jednocześnie leki wydłużające odstępn QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu jak np. zaburzeniami czynności wątroby, w przypadku przedawkowania zalecane jest monitorowanie za pomocą EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy.

Kod ATC: N 06 AB 10.

Mechanizm działania

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

Escytalopram nie ma lub ma bardzo niewielkie powinowactwo do szeregu receptorów, w tym receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂, receptorów adrenergicznych α_1 , α_2 , i β oraz receptorów histaminowych H₁, muskarynowych cholinergicznycn, benzodiazepinowych i opioidowych.

Zahamowanie wychwyty zwrotnego 5-HT jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne oddziaływanie escytalopramu.

Działania farmakodynamiczne

W kontrolowanym placebo badaniu EKG z podwójnie ślepną próbą, u zdrowych ochotników, zmiana odstępu QTc (oceniona na podstawie korekty metodą Fridericia) wyniosła 4,3 milisekundy (90% CI: 2,2; 6,4) po dawce 10 mg na dobę oraz 10,7 milisekund po ponadterapeutycznej dawce 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna

Epizody ciężkiej depresji

Escytalopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym leczeniu epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkotrwałych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepną próbą, kontrolowanych placebo.

W długotrwałym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotów, 274 pacjentów, którzy zareagowali na leczenie escytalopramem w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę w ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie escytalopramem w tej samej dawce przez 36 tygodni lub do grupy placebo. U pacjentów otrzymujących escytalopram czas do nawrotu choroby w badanym okresie był znacząco dłuższy, niż u tych, którzy otrzymywali placebo.

Fobia społeczna

Escytalopram 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 escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escytalopram 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 escytalopramem 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 escytalopramu 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 ślełą próbą, po 12 tygodniach pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escytalopram zarówno w dawce 10 mg jak i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Escytalopram wchłania się niemal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu; średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia (wartość T_{max}) wynosi 4 godziny po podaniu dawki wielokrotnej. Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak racemicznego cytalopramu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitów demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot utlenia się, tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno lek macierzysty jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z

udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenie czynności nerek

Po podaniu racemicznego cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń w osoczu metabolitów, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19 stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym wywoływały zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, przy braku działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiągniętych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu 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 nasilonym wpływem na aminy biogenne, tzn. są wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego u szczurów nie jest jednak jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem

nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

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

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

Badania na zwierzętach wykazują, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i ciąży, zmniejszenie liczby implantacji oraz zaburzenia dotyczące spermy podczas ekspozycji na dawki znacznie wyższe niż stosowane u człowieka. Nie ma dostępnych danych dotyczących podobnych badań dla escytalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna, suszona rozpyłowo
Kroskarmeloza sodowa
Polakrylina potasowa
Acesulfam potasowy (E 950)
Neohesperydyno-dihydrochalcon
Magnezu stearynian
Aromat mięty pieprzowej [o składzie: maltodekstryna (kukurydziana), skrobia modyfikowana (kukurydziana) i olejek mięty pieprzowej (mięta polna)]
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z odrywaną powłoką Papier/PET/Aluminium//PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 12, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 120 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: Pozwolenie nr:
10 mg: Pozwolenie nr:
15 mg: Pozwolenie nr:
20 mg: Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO