

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elicea, 5 mg, tabletki powlekane
Elicea, 10 mg, tabletki powlekane
Elicea, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg, 10 mg lub 20 mg escitalopramu (*Escitalopramum*), (w postaci 6,39 mg, 12,78 mg lub 25,56 mg escitalopramu szczawianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

5 mg: każda tabletki powlekana zawiera 51,3 mg laktozy
10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 102,6 mg laktozy
20 mg: każda tabletki powlekana zawiera 205,3 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach.

10 mg i 20 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji

Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku (lęk paniczny) z agorafobią lub bez agorafobii

Leczenie fobii społecznej

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Dawkowanie

Epizody dużej depresji

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

Zazwyczaj, działanie przeciwdepresyjne zostaje uzyskane w ciągu 2-4 tygodni. W celu utrwalenia reakcji na leczenie, zalecane jest stosowanie produktu leczniczego przynajmniej przez 6 miesięcy po ustąpieniu objawów.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku (lęk paniczny) z agorafobią lub bez agorafobii

W pierwszym tygodniu leczenia zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

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

Fobia społeczna

Zwykle dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj, objawy ustępują po 2-4 tygodniach leczenia.

W toku leczenia dawka może być zmniejszona do 5 mg lub zwiększona do dawki maksymalnej 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest zaburzeniem o przebiegu przewlekłym, zalecane jest kontynuowanie leczenia przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długookresowa terapia pacjentów 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 funkcjonowanie zawodowe i społeczne pacjenta.

Nie przeprowadzono oceny pozycji 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.

Długookresowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg escitalopramu na dobę. Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZOK)

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

ZOK to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni przez odpowiedni okres tak, aby istniała pewność, że objawy ich choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Nie badano skuteczności escitalopramu w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczy Elicea nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z łagodnym 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 szczególnej ostrożności podczas dostosowywania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem 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 produktu. Podczas kończenia leczenia escytopramem dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1 - 2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia produktu leczniczego, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Elicea podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję pomocniczą lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.

Jednoczesne leczenie nieselektywnymi, *nieodwracalnymi* inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitorami MAO) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego, objawiającego się pobudzeniem, drżeniem i hipertermią, etc. (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne leczenie escytopramem oraz *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemid) lub *odwracalnymi nieselektywnymi* inhibitorami MAO, jak linezolid, jest przeciwwskazane z powodu ryzyka zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Escytopram jest przeciwwskazany u pacjentów ze zdiagnozowanym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Stosowanie escytopramu jest przeciwwskazane z lekami, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

W toku badań klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo.

Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie występują u niego skłonności samobójcze. Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania

Lęk paradoksalny

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

Napady drgawkowe

Stosowanie escytaalpramu należy przerwać jeśli u pacjenta po raz pierwszy wystąpią drgawki lub nastąpi zwiększenie częstości napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną padaczką). U pacjentów z niekontrolowaną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Mania

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

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może zaistnieć konieczność dostosowania dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących.

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest z podwyższonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do czasu osiągnięcia znaczącej poprawy. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub dłużej, pacjentów należy dokładnie obserwować do czasu jej wystąpienia. Powszechne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się escytaalopram, również mogą wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, w szczególności z grupy podwyższonego ryzyka.

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy

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

Hiponatremia

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

Krwotoki

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

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując escytalopram w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan. W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu może wskazywać jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

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

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, zwłaszcza jeśli nagle przerwano stosowanie produktu leczniczego (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 objawów z odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i wielkość dawki oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu leczniczego, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). W przypadku odstawiania produktu leczniczego zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji 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

Wykazano, że escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowej, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, szczególnie u kobiet z hipokaliemią lub z istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaczną bradykardią oraz u pacjentów z niedawno przeżytym ostrym zawałem mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych arytmii i powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

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

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

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenicy, powodując jej rozszerzenie. Rozszerzenie źrenicy może powodować zwężenie kąta oka, czego następstwem jest zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz rozwój jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące. Należy zachować ostrożność podczas stosowania escytalopramu u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Laktoza

Produkt leczniczy Elicea zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO

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

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

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Odwracalny nieselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany, jeśli pacjent jest leczony escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, leki należy stosować w najmniejszych zalecanych dawkach i podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

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

Wydłużenie odstępu QT

Nie prowadzono badań farmakodynamiki i farmakokinetyki escytalopramu podawanego w skojarzeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można zatem wykluczyć addycyjnego działania escytalopramu z tymi lekami. Z tego względu, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu oraz leków wydłużających odstęp QT, takich jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksifloksacyna, erytromycyna i.v.), leki przeciwmalaryczne, głównie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:

Leki serotoninergiczne

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 lekami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Ziele dziurawca

Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. W czasie wprowadzania leczenia escytalopramem lub jego kończenia u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać skłonność do występowania krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

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

Produkty lecznicze wywołujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków wywołujących hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ zaburzenia te zwiększają ryzyko 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 brać udział w metabolizowaniu escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C9) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania escytalopramu i cymetydyny. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki.

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

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

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

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

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie escytalopramu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Escytalopramu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści.

Noworodka należy obserwować, jeśli kobieta kontynuuje stosowanie escytalopramu w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego.

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

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) podczas ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż wobec 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escytalopram przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie obserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż wykazano, że escytalopram nie zaburza sprawności intelektualnej ani psychofizycznej, jednak wszelkie psychoaktywne leki mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność.

Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wpływu produktu na zdolność prowadzenia samochodu oraz obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Listę działań niepożądanych przedstawiono w tabeli.

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

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

Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznane	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój, nietypowe sny, zmniejszenie popędu płciowego kobiety: brak orgazmu

	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady lęku panicznego, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsensowność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, niepokój psychoruchowy/akatyzyja ¹
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznane	Wydłużenie odstępu QT widoczne w EKG, arytmia komorowa, w tym <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyń	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 ustanej
	Niezbyt często	Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nasilone pocenie
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Wylew krwawy podskórny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Mlekokot; mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, gorączka
	Niezbyt często	obrzęk

¹Te działania niepożądane zgłaszano dla leków z grupy SSRI.

²Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas stosowania lub krótko po odstawieniu escyitalopramu (parz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowej, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, szczególnie u kobiet z hipokaliemią lub z

istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Działania niepożądane związane z grupą leków

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

Objawy z odstawienia obserwowane po odstawieniu leku

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów z odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te mają małe lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawiania produktu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

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

Objawy

Do objawów obserwowanych w zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu zalicza się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności i (lub) wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiarny rytm serca) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i (lub) wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka oraz podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu produktu. Zaleca się monitorowanie akcji serca

i czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu. W przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT oraz u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; kod ATC: N06AB10

Mechanizm działania

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG, które przeprowadzono u zdrowych osób, zmiana QTc od punktu wyjściowego (skorygowany wg wzoru Fridericia) wynosiła 4,3 ms (90% CI 2,2, 6,4) przy dawce 10 mg na dobę oraz 10,7 ms (90% CI 8,6, 12,8) przy dawce supratherapeutycznej 30 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna.

Epizody dużej depresji

Escytopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym leczeniu epizodów dużej depresji w trzech z czterech krótkookresowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długookresowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni.

W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escytopramu, czas do nawrotu choroby w ciągu następujących 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu u tych, którzy otrzymywali placebo.

Fobia społeczna

Escytopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach oraz 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 escytopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escytopram w dawkach 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech z czterech badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech badań o podobnym schemacie obejmujących 421 pacjentów leczonych escytopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo - odpowiednio

47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane po 1 tygodniu. Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg na dobę zostało dowiedzione 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, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawkach 10 mg i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno substancja macierzysta jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Metabolizm 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 z moczem.

Liniowość lub nielineowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (kryterium A i B według klasyfikacji 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).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku podawania racemicznej mieszaniny cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 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 z udziałem 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 przedklinicznych, 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 powodowały szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Szkodliwe działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiąganych 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 enancjomeru S były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. są wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po długotrwałym stosowaniu 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 produkt podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania produktu. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano w związku z wieloma lekami o właściwościach kationów amfifilnych. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

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

Dane z badań na zwierzętach wykazują, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.
Brak analogicznych danych dla zwierząt dotyczących stosowania escytopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Krospowidon
Powidon K 30
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry White 33G28707:
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3000
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 200 tabletek powlekanych

Pojemnik z HDPE: 250 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: pozwolenie nr 16154
10 mg: pozwolenie nr 16155
20 mg: pozwolenie nr 16156

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.06.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.02.2016