

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexpram, 10 mg, tabletki powlekane

Nexpram, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nexpram, 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg escyitalopramu (*Escitalopramum*) co odpowiada 12,77 mg escyitalopramu szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 50,00 mg laktozy jednowodnej.

Nexpram, 20 mg: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg escyitalopramu (*Escitalopramum*) co odpowiada 25,54 mg escyitalopramu szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 100,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Nexpram, 10 mg: białe do białawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, jedna strona tabletki z wytłoczoną literą „E” po jednej i „8” po drugiej stronie linii podziału, druga strona tabletki jest gładka. Owalne tabletki o wymiarach około 8,1 mm ± 0,40 mm długości i 5,6 mm ± 0,40 mm szerokości.

Nexpram, 20 mg: białe do białawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, jedna strona tabletki z wytłoczoną literą „E” po jednej i „9” po drugiej stronie linii podziału, druga strona tabletki jest gładka. Owalne tabletki o wymiarach około 11,6 mm ± 0,40 mm długości i 7,1 mm ± 0,40 mm szerokości.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.

Leczenie zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie zespołu lęku społecznego (fobii społecznej).

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa dawek dobowych większych niż 20 mg.

Duże epizody depresyjne

Zazwyczaj stosowana dawka, to 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne występuje zazwyczaj po 2 - 4 tygodniach stosowania produktu. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie.

Zespół lęku napadowego 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 na leczenie dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

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

Zespół lęku społecznego

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Poprawa stanu klinicznego następuje zazwyczaj po 2 - 4 tygodniach leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie dawkę można następnie zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Zespół lęku społecznego jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie leczenia przez 12 tygodni w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie. Długoterminowe leczenie pacjentów reagujących na leczenie było badane przez 6 miesięcy i można je rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; efekty prowadzonego leczenia powinny być regularnie oceniane.

Zespół lęku społecznego jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem klinicznym określonej choroby; nie należy go mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana wyłącznie wtedy, gdy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne.

Nie przeprowadzono oceny pozycji omawianego leczenia w odniesieniu do terapii poznawczo - behawioralnej. Farmakoterapia jest częścią 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 badana przez co najmniej 6 miesięcy, u pacjentów otrzymujących lek w dawce 20 mg na dobę. Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Jako że zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZOK) to choroba przewlekła, pacjenci powinni być leczeni przez odpowiednio długi okres tak, aby istniała pewność, że objawy choroby ustąpiły.

Korzyści wynikające z leczenia i stosowane dawki powinny być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

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

Nie badano skuteczności produktu leczniczego Nexpram w zespole lęku społecznego u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Podczas kończenia leczenia escyitalopramem dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). W razie wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia produktu, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne leczenie escyitalopramem oraz odwracalnymi inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytopramem z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*).

Zaburzenia czynności seksualnych

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

Dzieci i młodzież

Escytopramu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W trakcie badań klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować czy nie występują skłonności samobójcze. Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zespołem lęku napadowego 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 escytopramu należy przerwać u każdego pacjenta, u którego po raz pierwszy wystąpią napady drgawkowe, lub w razie zwiększenia częstości napadów drgawkowych (u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną padaczką). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod staranną 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 chorych na cukrzycę leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę stężenia glukozy (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków hipoglikemizujących.

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu osiągnięcia znaczącej poprawy. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy wnikliwie obserwować do czasu jej uzyskania. Zgodnie z powszechnym doświadczeniem klinicznym, ryzyko samobójstwa może wzrastać w początkowych okresach powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w przypadku których przepisuje się escytalopram mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem myśli i (lub) zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą występować jednocześnie z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego też należy zachować te same środki ostrożności lecząc pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi jak w przypadku leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający znaczne nasilenie myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia wykazują większe ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójczych, i w trakcie leczenia należy ich wnikliwie obserwować. Metaanaliza badań klinicznych z użyciem placebo, dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat. Leczeniu farmakologicznemu, w szczególności jego początkowej fazie oraz następującym okresom zmiany dawki powinna towarzyszyć wnikliwa obserwacja pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka. Pacjenci oraz opiekunowie pacjentów powinni zachować czujność i kontrolować pacjenta pod kątem pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian zachowania i w razie ich wystąpienia natychmiast wezwać pomoc medyczną.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (ang. *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 kilku 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, prawdopodobnie spowodowanej przez zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny - hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*) i na ogół ustępującej po odstawieniu produktu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych lekami, które powodują hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza wtedy, 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 (NLPZ), tyklopidynę oraz dypirydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skłonnością do krwawień.

EW (leczenie elektrowstrząsami)

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

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując escytalopram jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan. Rzadko 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, drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i produkt leczniczy o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia obserwowane podczas kończenia leczenia

Objawy odstawienia podczas odstawiania produktu występują często, zwłaszcza jeśli nagle przzerwano podawanie leku (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane podczas odstawiania produktu wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

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

Zazwyczaj występują one w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę produktu. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). W przypadku odstawiania produktu zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz „Objawy z odstawienia obserwowane po zaprzestaniu leczenia”, patrz punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemierności komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z wcześniejszym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

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

Zaburzenia elektrolitowe takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii i powinny być wyrównane przed rozpoczęciem stosowania escytalopramu.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

Jeżeli podczas stosowania escytalopramu wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy przerwać kurację i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenicy, powodując jej nadmierne rozszerzenie (*mydriasis*). Efekt ten może prowadzić do zwężenia kąta oka i skutkować wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Dlatego u pacjentów z jaskrą w wywiadzie oraz u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, escytalopram należy stosować z ostrożnością.

Produkt leczniczy 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 otrzymujących lek 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 występowaniu 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 odstawieniu nieodwracalnego inhibitora MAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nieselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę.

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego 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 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 należy stosować go u pacjentów leczonych escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy stosować najmniejsze zalecane dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Należy zachować ostrożność stosując produkt jednocześnie z selegiliną (nieodwracalny inhibitor

MAO-B), ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg/dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie były prowadzone farmakokinetyczne i farmakodynamiczne badania escytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, powodującymi wydłużenie odstępu QT.

Nie można wykluczyć efektu addytywnego łącznego stosowania tych leków.

W związku z tym przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii – szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) itp.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

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

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, 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, dlatego należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leki z grupy SSRI oraz wymienione produkty lecznicze.

Ziele dziurawca

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

Krwotoki

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

Skojarzone stosowanie escytalopramu z lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększyć skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie oczekuje się interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu psychotropowym, spożywanie alkoholu podczas leczenia nie jest zalecane.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Wymagana jest ostrożność podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z lekami powodującymi zmniejszenie stężenia sodu i magnezu z powodu ryzyka wystąpienia złośliwej arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem CYP2C19. 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 jednocześnie z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C19) 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 zachowanie ostrożności podczas leczenia skojarzonego escytalopramem z cymetydyną. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, 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 produktów leczniczych

Produkt leczniczy Nexpram jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają wąski indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi produktami leczniczymi działające 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.

Stosowanie skojarzone 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 w stosunku do CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży.

W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu escytalopramu na reprodukcję, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano szkodliwe działanie na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Nexpram 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 kontynuowała stosowanie produktu leczniczego Nexpram w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu.

Po stosowaniu przez kobietę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszych okresach ciąży, u noworodka mogą wystąpić 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, nerwowość, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotonergicznego lub objawów odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się bezpośrednio lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 kobiet w ciąży. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka na 1000 kobiet w ciąży.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.

Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, jednak wszelkie psychoaktywne produkty lecznicze mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o możliwym ryzyku wpływu produktu na zdolność prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich względem placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie apetytu, Zwiększenie apetytu Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia Jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój Niepokój ruchowy Nietypowe sny 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 ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Bezsennaś Senność Zawroty głowy Parestezje Drżenie mięśniowe
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku Zaburzenia snu Omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskinezy Zaburzenia poruszania Drgawki Psychoruchowy niepokój/akatyzyja ¹
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 Arytmia komorowa również typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok Ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka Zaparcia Wymioty Suchość w ustach
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby Nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie
	Niezbyt często	Pokrzywka Łysienie Wysypka Świąd
	Nieznana	Wybroczyny Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: Zaburzenia wytrysku Impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: Krwotok maciczny Krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Mlekotok Mężczyźni: Priapizm Krwotok poporodowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie Gorączka
	Niezbyt często	Obrzęki

¹Przypadki były opisane dla leków z grupy SSRI.

²Zgłaszano występowanie przypadków myśli samobójczych oraz zachowań samobójczych podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu produktu (patrz punkt 4.4).

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

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemiarowości komorowych, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Efekt klasy

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat i starszych wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących inhibitory

wychwytu zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany.

Objawy odstawienia obserwowane podczas kończenia leczenia

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do występowania objawów 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 i (lub) wymioty, drżenie mięśniowe, 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 i (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawienia 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

fax: + 48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków 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. Dawki od 400 mg do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały ciężkich objawów.

Objawy

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

Postępowanie

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 aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać 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 skojarzone leczenie z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem np. z zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: N06AB10

Mechanizm działania

Escytalopram jest selektywnym inhibitorem wychwyty 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.

Escytalopram nie ma powinowactwa lub ma niewielkie powinowactwo 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.

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

Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG u zdrowych ochotników, zmiana odstępu QT w stosunku do stanu wyjściowego (korekta metodą Fridericia) wyniosła 4,3 milisekund (90% CI: 2.2, 6.4) po dawce 10 mg na dobę i 10,7 milisekund (90% CI: 8.6, 12.8) milisekund po dawce 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresyjne

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

Zespół lęku społecznego

Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach jak i u osób reagujących na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom zespołu lęku społecznego. W 24-tygodniowym badaniu, którego celem było ustalenie sposobu dawkowania, wykazano skuteczność escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenia lękowe uogólnione

Escytopram 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 escytopramem 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 escytopramu w dawce 20 mg na dobę wykazano w 24 do 76 tygodniowym randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie podczas 12 tygodniowego leczenia (faza otwarta).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Escytopram wchłania się prawie całkowicie i 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 escytopramu wyniesie około 80%, podobnie jak mieszaniny racemicznej cytopramu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escytopram 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 escytopramu. Przemiana escytopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział enzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

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

wydalane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, ale większość dawki wydalana jest w postaci metabolitów z moczem.

Liniowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem 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

Podając racemiczną mieszaninę 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 CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolnym metabolizmem leków przy udziale CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku escytalopramu nie wykonano pełnego zestawu 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 przeprowadzonych 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 większe (8 razy) od występujących podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są prawdopodobnie 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 toksycznego działania na serce u szczurów 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 podawaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie stężenia fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zwiększenie stężenia 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 amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano w przypadku narażenia wyrażonego wartością AUC większą 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 większą od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążyowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi. Brak dostępnych, analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escytalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze znajdujące się w granulkach

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
kopowidon (K 90-100)
skrobia kukurydziana

Substancje pomocnicze znajdujące się na zewnątrz granulek

celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
kroskarmeloza sodowa
talk
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry OY-S-58910:

hypromeloza
tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nexpram, 10 mg: blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek powlekanych;

Nexpram, 20 mg: blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 20, 28, 30, 50, 56 tabletek powlekanych oraz 100 tabletek powlekanych (tylko do użytku szpitalnego);

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nexpram 10 mg – pozwolenie nr 17730

Nexpram 20 mg – pozwolenie nr 17731

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.08.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.12.2020