

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deprilept, 10 mg, tabletki powlekane

Deprilept, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Deprilept, 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg escytalopramu, co odpowiada 12,77 mg escytalopramu szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 50,00 mg laktozy jednowodnej.

Deprilept, 20 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg escytalopramu, co odpowiada 25,54 mg escytalopramu 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.

Deprilept, 10 mg: białe do białawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Jedna strona tabletki oznaczona jest literą „E” po jednej i „8” po drugiej stronie rowka dzielącego, druga strona tabletki jest gładka.

Deprilept, 20 mg: białe do białawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Jedna strona tabletki oznaczona jest literą „E” po jednej i „9” po drugiej stronie rowka dzielącego, druga strona tabletki jest gładka.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów depresji, ciężkich.

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

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 20 mg na dobę.

Produkt leczniczy Depriplept podaje się w jeden raz na dobę i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Epizod depresji, ciężki

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

Zaburzenie lękowe z napadami lęku, z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zazwyczaj stosowana dawka to 10 mg raz na dobę. Poprawa stanu klinicznego następuje zazwyczaj po 2 - 4 tygodniach leczenia. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie dawkę można następnie zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć do maksymalnie 20 mg na dobę.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest podawanie escitalopramu przez 12 tygodni, w celu utrwalenia reakcji na leczenie. Długoterminowe leczenie pacjentów reagujących na podawanie leku oceniano przez 6 miesięcy i można je rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; korzyści z leczenia należy regularnie oceniać.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowaną jednostką chorobową i nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana wyłącznie wtedy, gdy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne.

Nie oceniano znaczenia omawianego leczenia w porównaniu 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.

Długoterminowe leczenie osób reagujących na lek oceniano przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę. Należy regularnie oceniać korzyści z leczenia i stosowaną dawkę (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 maksymalnie 20 mg na dobę.

Ponieważ zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZOK) jest chorobą przewlekłą, pacjenci powinni być leczeni przez odpowiedni długi okres, aby istniała pewność, że objawy choroby ustąpiły.

Należy regularnie oceniać korzyści z leczenia i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

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

Nie badano skuteczności produktu leczniczego Depilept w leczeniu fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Escitalopramu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (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 dawki 5 mg na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności, zwłaszcza podczas dostosowywania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Osoby ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2C19

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

Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Podczas kończenia leczenia escitalopramem dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej jeden do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli wystąpią objawy uciążliwe dla pacjenta, będące następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia produktu, należy rozważyć wznowienie podawania poprzednio stosowanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escitalopramem 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 wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI, ang. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*).

Dzieci i młodzież

Escitalopramu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W trakcie badań klinicznych zachowania związane z samobójstwem (próby 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, ze względów klinicznych, 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 rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku 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 escitalopramu należy przerwać, jeśli u pacjent po raz pierwszy wystąpi napad drgawkowy lub w razie zwiększenia częstości napadów drgawkowych (u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną padaczką). U pacjentów z niekontrolowaną padaczką należy unikać stosowania SSRI, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie obserwować.

Mania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania SSRI u pacjentów z manią/ hipomanią w wywiadzie. SSRI należy odstawić, jeśli wystąpi faza maniakalna.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie SSRI może wpływać na kontrolę stężenia glukozy (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących.

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń 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 zwiększać się w początkowym okresie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w przypadku których stosuje się escitalopram mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto, zaburzenia te mogą występować jednocześnie z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego też lecząc pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak w przypadku leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjenci ze znacznym stopniem wyobrażeń samobójczych przed rozpoczęciem leczenia wykazują większe ryzyko myśli lub prób samobójczych, dlatego 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 występowania zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat. Podczas leczenia należy uważnie obserwować pacjentów, zwłaszcza osoby z grupy dużego ryzyka, w szczególności na początku leczenia oraz po zmianie dawki.

Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o konieczności obserwacji, aby nie przeoczyć pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian zachowania, a w razie ich wystąpienia należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Aktyzja/ niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/ SNRI (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny ang. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwanym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie aktyzji 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 SSRI, prawdopodobnie spowodowanej przez zespół nieprawidłowego wydzielania 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 SSRI informowano o krwawieniach do skóry, takich jak wybroczyny i plamica. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących SSRI, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub leków wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidyna oraz dipirydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną tendencją do występowania krwawień.

EW (leczenie elektrowstrząsami)

Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania SSRI i leczenia EW jest ograniczone, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując escitalopram 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 jednocześnie SSRI oraz produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na rozwój tego zespołu może wskazywać jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenie mięśni, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu należy natychmiast odstawić SSRI i produkt leczniczy o działaniu serotoninergicznym oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

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

Objawy odstawienia obserwowane podczas kończenia leczenia

Objawy odstawienia podczas kończenia leczenia występują często, zwłaszcza jeśli nagle przzerwano podawanie leku (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych objawy niepożądane obserwowano podczas odstawiania produktu u około 25% pacjentów leczonych escitalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia 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 parestezja i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają niewielkie lub umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów 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 są samoograniczające się i ustępują 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 („Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu leczenia”, patrz punkt 4.2).

Choroba wieńcowa

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii i 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 leczenie i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

SSRI, w tym escytalopram, mogą wpływać na rozmiar źrenicy, powodując jej rozszerzenie. Działanie to może prowadzić do zwężenia kąta oka i skutkować zwiększeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Dlatego escytalopram należy stosować z ostrożnością u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. 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 niewybiórcze inhibitory MAO

U pacjentów otrzymujących SSRI w skojarzeniu z niewybiórczym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie 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 niewybiórczymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po odstawieniu nieodwracalnego inhibitora MAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia niewybiórczym, nieodwracalnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę.

Odwracalny, wybiórczy 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, niewybiórczy inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym niewybórczym 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, wybiórczy inhibitor MAO-B (selegilina)

Należy zachować ostrożność stosując produkt jednocześnie z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B), ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Selegilinę w dawkach do 10 mg/dobę stosowano bezpiecznie w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dotyczących stosowania escytalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć działania addytywnego escytalopramu i tych leków.

W związku z tym przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytalopramem z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Leczenie skojarzone wymagające zachowania 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

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 (trójpierścieniowymi, SSRI), lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem].

Lit. tryptofan

Informowano o nasileniu działania w przypadkach stosowania SSRI w skojarzeniu z litem lub tryptofanem, dlatego należy zachować ostrożność stosując jednocześnie SSRI oraz wymienione produkty lecznicze.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie 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 lub kończenia leczenia escytalopramem należy monitorować parametry krzepnięcia krwi u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkt 4.4).

Skojarzone stosowanie escytalopramu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) może zwiększyć tendencję do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych escitalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu psychotropowym, nie zaleca się spożywania alkoholu podczas leczenia.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/ hipomagnezemię

Wymagana jest ostrożność podczas stosowania escitalopramu w skojarzeniu z lekami powodującymi zmniejszenie stężenia sodu i (lub) magnezu, ponieważ stany takie zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne escitalopramu

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

Podawanie escitalopramu jednocześnie z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu.

Podawanie escitalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia skojarzonego escitalopramem z cymetydyną. Konieczne może być dostosowanie dawki.

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

Wpływ escitalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Escitalopram jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escitalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają mały indeks terapeutyczny, takimi jak flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub z niektórymi produktami leczniczymi działającymi na OUN, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, takimi jak leki przeciwdepresyjne (dezypramina, klomipramina i nortryptylina) lub leki przeciwpsychotyczne (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.

W badaniach *in vitro* wykazano, że escitalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące 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 escitalopramu w okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować escitalopramu w okresie ciąży, chyba że jest to konieczne i starannie rozważono stosunek korzyści do ryzyka.

Należy obserwować noworodka, jeśli kobieta kontynuowała stosowanie produktu leczniczego Deprelept w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu.

W przypadku stosowania przez kobietę SSRI/ SNRI w późniejszych okresach ciąży, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: niewydolność oddechowa, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, zwiększone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenie mięśni, nerwowość, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być spowodowane zarówno działaniem serotoninergicznym, jak i odstawieniem produktu. W większości przypadków 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 noworodka. Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 kobiet w ciąży. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Należy się spodziewać, że escitalopram 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 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

Chociaż nie wykazano, aby escitalopram wpływał na sprawność intelektualną ani psychoruchową, jednak wszelkie produkty lecznicze o działaniu psychoaktywnym mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escitalopramu, zarówno w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, jak i spontanicznie 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 ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo - narządowa	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, Zwiększenie łaknienia Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia Anoreksja ²
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój Niepokój ruchowy Nietypowe sny Kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm Pobudzenie Nerwowość Napady paniki Stany splątania
	Rzadko	Agresja Depersonalizacja Omamy
	Nieznana	Mania Myśli samobójcze Zachowanie samobójcze ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsennaś Senność Zawroty głowy Parestezja Drżenie mięśniowe
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku Zaburzenia snu Omdlenie
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza Zaburzenia poruszania Drgawki Niepokój psychoruchowy/ akatyzyja ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT Komorowe zaburzenia rytmu, w tym <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 Zaparcie Wymioty

		Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nasilone pocenie
	Niezbyt często	Pokrzywka Łysienie Wysypka Świąd
	Nieznana	Wybroczyny Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: Zaburzenia wytrysku Impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: Krwotok maciczny Krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Mlekotok Mężczyźni: Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie Gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹Zgłaszano przypadki myśli oraz zachowań samobójczych podczas leczenia escitalopramem lub krótko po odstawieniu produktu (patrz punkt 4.4).

²Takie objawy zgłaszano dla SSRI jako grupy.

Wydłużenie odstępu QT

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

Działanie grupy

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat i więcej wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Objawy odstawienia obserwowane podczas kończenia leczenia

Odstawienie SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do występowania objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie mięśni, splątanie, nasilone pocenie, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te mają niewielkie lub umiarkowane nasilenie i są samoograniczające się, chociaż u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie escitalopramu nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie produktu przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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

Objawy obserwowane w zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu to głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia mięśni i pobudzenia po rzadko występujące przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności i (lub) wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia gospodarki wodno - elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Postępowanie

Nie ma swoistej odtrutki. Należy udrożnić i utrzymywać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i czynność układu oddechowego. Należy rozważyć płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać jak najszybciej po doustnym przyjęciu produktu. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz stosowanie objawowego leczenia podtrzymującego.

W przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów stosujących skojarzone leczenie produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. z niewydolnością wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny;

Kod ATC: N06AB10

Mechanizm działania

Escytalopram jest wybiórczym 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.

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 cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych.

Hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynie prawdopodobnym mechanizmem działania, wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escitalopramu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Epizody depresji, ciężkie

Escitalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu ciężkich epizodów depresji w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy zareagowali na escitalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w początkowej 8-tygodniowej fazie otwartej, zostało losowo przydzielonych do kontynuacji leczenia escitalopramem w tej samej dawce lub placebo, przez okres do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escitalopramu, czas do nawrotu choroby w kolejnych 36 tygodniach był znacząco dłuższy, w porównaniu do osób otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

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

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escitalopram w dawce 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny we wszystkich czterech badaniach, kontrolowanych placebo. W danych zbiorczych uzyskanych z trzech podobnych badań, w których uczestniczyło 421 pacjentów leczonych escitalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo - odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów zareagowało na leczenie, a u 37,1% i 20,8% uzyskano remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane od 1. tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escitalopramu w dawce 20 mg na dobę wykazano w 24 do 76 tygodniowym randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy zareagowali na leczenie podczas początkowej, 12 tygodniowej otwartej fazy badania.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, pacjenci otrzymujący escitalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się względem grupy placebo w odniesieniu do całkowitego wyniku skali Y-BOCS, po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escitalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Zapobieganie nawrotom wykazano dla escitalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy zareagowali na escitalopram w trwającej 16 tygodni fazy otwartej badania i którzy rozpoczęli 24 tygodniową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną fazę kontrolowaną placebo.

Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG u zdrowych osób, zmiana odstępu QTc (skorygowanego wg wzoru Fridericia) w stosunku do wartości wyjściowych 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) po dawce 30 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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 wydalone w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Przemiana escytalopramu 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 znacznie dłuższy. Przypuszcza się, że escytalopram i jego główne metabolity są wydalone zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, ale większość dawki wydalana jest w postaci metabolitów z moczem.

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) osiągane 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. Narażenie układowe (AUC) jest o około 50 % większe u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A i B według skali Childa-Pugha) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a narażenie około 60% większe niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Podając racemiczną mieszaninę cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz nieznaczne zwiększenie narażenia. 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 z udziałem CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany narażenia (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach escytalopram i cytalopram powodowały toksyczne działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólnym narażeniem (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 narażenie podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż narażenie podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są prawdopodobnie związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując działaniem 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 miały znaczenie 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 narażenia na produkt podobnego jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania produktu. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano w związku z wieloma lekami o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

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

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźnika płodności i ciążowego, zmniejszenie liczby implantacji oraz nieprawidłowości nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym uzyskiwane u ludzi.

Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących powyższych zagadnień dla escytalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kopowidon
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (ProSolv HD 90)
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry OY-S-58910 White:

Hypromeloza 5 cPs
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie ma szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02 – 954 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg:

20 mg:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO