

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escitalopram Symphar, 5 mg, tabletki powlekane
Escitalopram Symphar, 10 mg, tabletki powlekane
Escitalopram Symphar, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Escitalopram Symphar 5 mg: każda tabletka zawiera 5 mg escyitalopramu (w postaci szczawianu).
Escitalopram Symphar 10 mg: każda tabletka zawiera 10 mg escyitalopramu (w postaci szczawianu).
Escitalopram Symphar 20 mg: każda tabletka zawiera 20 mg escyitalopramu (w postaci szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Escitalopram Symphar 5 mg:

Białe do białawych, okrągłe, mające około 5,65 mm średnicy, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, gładkie po obu stronach.

Escitalopram Symphar 10 mg:

Białe do białawych, owalne, mające około 8,10 mm długości i 5,60 mm szerokości, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału i oznaczeniem „1” po jednej i „0” po drugiej stronie linii na jednej stronie tabletki i gładkie na drugiej stronie tabletki.

Escitalopram Symphar 20 mg:

Białe do białawych, owalne, mające około 11,60 mm długości i 7,10 mm szerokości, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału na jednej stronie tabletki i gładkie na drugiej stronie tabletki.

Tabletki o mocy 10 mg i 20 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.

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

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg.

Duże epizody depresyjne

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

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2-4 tygodniach stosowania produktu. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby uzyskać utrwalenie się odpowiedzi na leczenie.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół złagodzenie objawów uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez 6 miesięcy, można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

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

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

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

W początkowym okresie leczenia zalecana dawka wynosi 5 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dobową dawkę przyjmowanego leku może być zwiększona do 10 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności stosowania produktu leczniczego Escitalopram Symphar w fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Podczas kończenia leczenia escitalopramem dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres przynajmniej 1-2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). W razie wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Escitalopram Symphar podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Stosowanie escitalopramu z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Escitalopram Symphar nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie występują u niego skłonności samobójcze. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi 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 u pacjenta, u którego wystąpią po raz pierwszy drgawki lub jeżeli zwiększy się częstość napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną wcześniej padaczką). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Mania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z manią 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 glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku pierwszych tygodniach leczenia lub później, do tego czasu pacjentów należy poddawać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt leczniczy Escitalopram Symphar, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczej, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków

przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatzja/niepokój psychoruchowy

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

Hiponatremia

Rzadko zgłaszano występowanie hiponatremii podczas leczenia lekami z grupy SSRI. Hiponatremia jest zapewne spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) - SIADH i na ogół ustępuje po odstawieniu leku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, u pacjentów z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o występowaniu przypadków krwawień śródskórnych, tj. wybroczyn i plamicy. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza, jeśli równocześnie przyjmują oni doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpasychotyczne, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidynę oraz dipyrydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

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

Dziurawiec zwyczajny

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu leku 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 dawka oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy są łagodne do umiarkowanych, choć u niektórych pacjentów ich nasilenie może być duże. Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia”, punkt 4.2).

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) 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.

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Zostało potwierdzone, iż escytalopram powoduje wydłużenie odstępu QT zależne od przyjmowanej dawki. Przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym *torsade de pointes*, zostały odnotowane po wprowadzeniu escytalopramu do obrotu, głównie u kobiet z hipokaliemią lub z istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotną bradykardią lub u pacjentów z niedawno przeżytym ostrym zapaleniem mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca, powinny zostać skorygowane przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

Jeśli pacjent z ustabilizowaną chorobą serca jest poddawany leczeniu, należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku wystąpienia objawów zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych escytalopramem, należy odstawić leczenie oraz wykonać badanie EKG.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI), w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenicy oka, powodując jej rozszerzenie. Efekt rozszerzania źrenicy może spowodować zwężenie kąta oka, powodując tym samym zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem), zwłaszcza u pacjentów predysponowanych. Escytalopram powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Skojarzenia przeciwwskazane

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO

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

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

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escitalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, należy stosować minimalne dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

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

Wydłużenie odstępu QT

Nie zostały przeprowadzone farmakokinetyczne i farmakodynamiczne badania escitalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć addytywnego efektu jednoczesnego stosowania tych leków. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA oraz klasy III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, zwłaszcza halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, hydroksyzyna, mizolastyna).

Skojarzenia wymagające zachowania środków ostrożności

Leki o działaniu serotoninergicznym

Podawanie w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym np. opioidami (w tym tramadolem) i tryptanami (w tym sumatryptanem) może prowadzić do zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Leki obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), lekami neuroleptycznymi

(pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem.

Lit, tryptofan

Informowano o nasileniu działania w przypadkach stosowania leków z grupy SSRI w skojarzeniu z litem lub tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność podejmując skojarzone leczenie lekami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwotoki

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

Stosowanie w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

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

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych powodujących hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ zwiększa to ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

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

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C9) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Podawanie escytalopramu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów), spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być wymagane dostosowanie dawki.

Należy w związku z tym zachować ostrożność w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) oraz z cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie monitorowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają wąski indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowany w niewydolności serca) lub niektórych leków działających na OUN, metabolizowanych głównie

z udziałem CYP2D6, np. leków przeciwdepresyjnych, takich jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leków przeciwpsychotycznych, takich jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Podawanie w skojarzeniu z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6. Badania *in vitro* wykazały, że escitalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escitalopramu w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Escitalopram Symphar nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuowała stosowanie produktu leczniczego Escitalopram Symphar w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia leku.

Po stosowaniu przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszych stadiach ciąży, u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania temperatury ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotonergicznego lub reakcji po odstawieniu. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w okresie ciąży, zwłaszcza w późniejszych jej stadiach, może powodować zwiększone ryzyko powstania przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż, podczas gdy w populacji ogólnej obserwuje się występowanie 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

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

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escitalopram przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość spermy (patrz punkt 5.3).

Opisy przypadków stosowania niektórych leków z grupy SSRI u ludzi wskazują, że wpływ na jakość spermy jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wykazano, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o możliwym ryzyku wpływu leku 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 występowania na ogół ulegają zmniejszeniu wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane znane jako związane ze stosowaniem leków z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich z uwzględnieniem stosowania 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 układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Częstość nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój, niepokój psychoruchowy, nietypowe sny, zmniejszenie popędu płciowego kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Częstość nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsenna, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Częstość nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, pobudzenie psychomotoryczne/akatyzyja ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, arytmia komorowa, w tym <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Częstość nieznana	Wybroczyny, obrzęki naczyń ruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy
	Częstość nieznana	Mlekotok Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹ Działania niepożądane zgłaszane po lekach z grupy SSRI.

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

³ 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 arytmii 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Efekt związany z klasą produktu

Badania epidemiologiczne prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 i więcej lat wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. Jeśli stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku 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, 02-222 Warszawa,
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

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

Objawy

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

Leczenie

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

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 serotonininy, kod ATC: N06AB10.

Mechanizm działania

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

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

Hamowanie 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 osób, zmiana odstępu QT_C 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) po dawce supratherapeutycznej 30 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresyjne

Escitalopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym 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 odpowiedzieli na escitalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, przydzielono losowo do grupy do kontynuującej leczenie escitalopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escitalopramu, czas do nawrotu choroby w ciągu następnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu u tych, którzy otrzymywali placebo.

Fobia społeczna

Escitalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach oraz u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobieganiu 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 w czterech z czterech badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech badań o podobnym schemacie obejmujących 421 pacjentów leczonych escitalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo - odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane od 1 tygodnia.

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, pacjenci otrzymujący escitalopram w dawce 20 mg na dobę wyróżniali się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach, wyniki pacjentów otrzymujących escitalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę przeważały nad wynikami pacjentów otrzymujących placebo.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

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

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d,\beta}/F$) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc. Escitalopram 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 lek macierzysty, 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. Metabolizm escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

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

Liniowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku podawania racemicznego cytalopramu u pacjentów z zaburzeniami 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 przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram powodowały 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 ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, przy braku działań niepożądanych, były osiem razy większe

od osiągniętych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego u szczurów nie jest w pełni poznany. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
kroskarmeloza sodowa
hypromeloza
talk
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka:

hypromeloza
makrogol 400
tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium

Tabletki w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania: 14, 28, 56, 98 tabletek powlekanych.

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Tabletki w blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania: 14, 28, 56, 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Escitalopram Symphar 5 mg -
Escitalopram Symphar 10 mg -
Escitalopram Symphar 20 mg -

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO