CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elicea, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg escytalopramu, co odpowiada 6,39 mg szczawianu escytalopramu.

Substancja pomocnicza:
Każda tabletka powlekana zawiera 51,3 mg laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Opis tabletki:
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.
Leczenie zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.
Leczenie fobii społecznej.
Leczenie zespołu lęku uogólnionego.
Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

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

<u>Duże epizody depresyjne</u>
Zwykle dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

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

<u>Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii</u>
W pierwszym tygodniu leczenia zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

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

Fobia społeczna
Zwykle dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj, objawy ustępują po 2-4 tygodniach leczenia. W toku leczenia dawka może być zmniejszona do 5 mg lub zwiększona do dawki maksymalnej 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

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

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

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

Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę.

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZOK)
Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
W początkowym okresie leczenia należy rozważyć stosowanie połowy zwykle zalecanej dawki oraz podawanie mniejszej dawki maksymalnej (patrz punkt 5.2).

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby
W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W zależności od

indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności, również podczas dostosowywania dawkowania (patrz punkt 5.2).

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

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

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

4.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Lęk paradoksalny
U niektórych pacjentów z zespołem lęku napadowego w początkowym okresie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi może nastąpić nasilenie objawów lękowych.

Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowanego leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2)

Napady drgawkowe
Stosowanie produktu należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki. U pacjentów z niekontrolowaną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod dokładną kontrolą. Leki z grupy SSRI należy odstawić w razie zwiększenia częstości napadów drgawkowych.

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

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

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze
Depresja związana jest z podwyższonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do czasu osiągnięcia znaczącej poprawy. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub dłużej, pacjentów należy dokładnie obserwować do czasu jej wystąpienia. Powszechne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie powrotu do zdrowia.
Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się escytalopram, również mogą wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.
Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ze znacznie nasilonymi myślami o samobójstwie przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi, i dlatego powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia.
Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka.
Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

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

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

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

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

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

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

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia
Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, zwłaszcza jeśli nagle przerwano stosowanie leku (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu produktu wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i wielkość dawki oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.
Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę produktu. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). W przypadku odstawiania produktu zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz „Objawy z odstawienia obserwowane po zaprzestaniu leczenia”, punkt 4.2).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

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

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)
Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie jest zalecane stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z inhibitoremi MAO-A, takimi jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając najmniejszą zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

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

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

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:
Leki serotoninergiczne
Podawanie w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Leki obniżające próg drgawkowy
Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy [np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem].

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

Ziele dziurawca

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

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

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu
Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również brać udział w metabolizowaniu escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.

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

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone.
W badaniach nad toksycznym działaniem escytalopramu na reprodukcję, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano szkodliwe działanie na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Elicea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści.

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

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Chociaż wykazano, że escytalopram nie zaburza sprawności intelektualnej ani psychofizycznej, jednak wszelkie psychoaktywne produkty lecznicze mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność.
Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wpływu produktu na zdolność prowadzenia samochodu oraz obsługiwania 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.

Znane reakcje niepożądane na leki z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania.
Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich względem placebo.

Częstość występowania określono jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do ≤ 1/100), rzadko (≥1/10 000 do ≤1/1000), bardzo rzadko (≤1/10 000) lub nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne					nieprawidłowe wydzielanie hormonu ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywienia		zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia,			hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		niepokój, pobudzenie, nietypowe sny; kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego kobiety: brak orgazmu	bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania	agresja, depersonalizacja, omamy	mania myśli samobójcze, zachowania samobójcze[1]
Zaburzenia układu nerwowego		bezsenność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie	zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia	zespół serotoninowy	dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki
Zaburzenia oka			rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia,		
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne		
Zaburzenia serca			tachykardia	bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe					niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie zatok, ziewanie	krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustanej	krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nasilone pocenie	pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd		wylewy podskórne, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja	kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy		mlekotok mężczyźni: priapizm,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia, gorączka	obrzęk		
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała		nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby

[1] Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas stosowania lub krótko po odstawieniu escytalopramu (parz punkt 4.4).

Informowano o następujących działaniach niepożądanych leków z grupy SSRI: niepokój psychoruchowy i (lub) akatyzja (patrz punkt 4.4) oraz jadłowstręt.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o przypadkach wydłużenia odstępu QT, głównie u pacjentów z występującą wcześniej chorobą serca. Nie ustalono związku przyczynowego.

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

Objawy z odstawienia obserwowane po odstawieniu leku
Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do objawów z odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.
Na ogół objawy te mają małe lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawiania produktu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

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

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

Leczenie
Nie ma swoistej odtrutki. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka oraz podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu produktu. Zaleca się monitorowanie akcji serca i czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.
Kod ATC: N 06 AB 10

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

Escytalopram nie ma powinowactwa do wielu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 i D_2, receptorów adrenergicznych α_1, α_2 i β, histaminowych H_1, muskarynowych cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych lub to powinowactwo jest niewielkie.

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

Skuteczność kliniczna.
Duże epizody depresyjne
Escytalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni.

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

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

Zespół lęku uogólnionego
Escytalopram w dawkach 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech z czterech badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.
W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech badań o podobnym schemacie obejmujących 421 pacjentów leczonych escytalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo – odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane po 1 tygodniu. Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg na dobę zostało dowiedzione w 24 do 76 tygodniowym, randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie podczas 12 tygodniowego leczenia (faza otwarta).

Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK)
W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach**,** pacjenci otrzymujący escytalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.
Zapobieganie nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy zareagowali na escytalopram w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i byli poddawani leczeniu w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie próby podwójnie ślepej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Metabolizm
Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno substancja macierzysta jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Metabolizm escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja
Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji ($t_{½\,\beta}$) 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 znamiennie dłuższy. Zakłada się, że escytalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów z moczem. 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) osiągane są podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Wartość pola pod krzywą stężenie - czas (AUC) jest o około 50 % większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

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

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku podawania racemicznej mieszaniny cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń w osoczu metabolitów, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram powodowały szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Szkodliwe działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiąganych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla 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 kardiotoksycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po długotrwałym stosowaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w najądrzach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na produkt podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania produktu. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano w związku z wieloma lekami o właściwościach 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 około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, podczas narażenia wyrażonego wartością AUC większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Otoczka tabletki:
Opadry White o składzie:
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3000
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (folia OPA/Al/PVC – AL): po 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 200 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.
Pojemnik z HDPE: 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

16154

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

01.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO