

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escitalopram-1 A Pharma, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) w postaci szczawianu. Substancja pomocnicza: 173,34 mg laktozy (jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe tabletki powlekane z krzyżującymi się rowkami ułatwiającymi przełamywanie obydwu stronach.

Tabletki można podzielić na cztery równe części oraz na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie udowodniono bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Escitalopram podaje się w pojedynczej dawce dobowej. Produkt leczniczy może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Zazwyczaj stosowaną dawką jest 10 mg jeden raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. do 20 mg na dobę.

Do uzyskania działania przeciwdepresyjnego konieczne jest zazwyczaj 2 do 4 tygodni. Po ustąpieniu objawów wymagana jest kontynuacja leczenia przez co najmniej 6 miesięcy w celu utrwalenia odpowiedzi terapeutycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

W leczeniu początkowym należy rozważyć zastosowanie połowy zwykle zalecanej dawki oraz zmniejszenie dawki maksymalnej (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Escitalopramu nie należy stosować 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 dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) zalecana jest ostrożność (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przez pierwsze dwa tygodnie leczenia zaleca się podawanie dawki początkowej 5 mg na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest ostrożność i szczególnie ostrożne zwiększanie dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

U pacjentów wolno metabolizujących leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. Dawkę tę można zwiększyć do 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta (patrz punkt 5.2).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Jeśli leczenie escytalopramem ma być przerwane, dawkę należy obniżyć stopniowo przez co najmniej 1 do 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia występują objawy źle tolerowane przez pacjenta, można rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować bardziej stopniowe zmniejszanie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na escytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne leczenie nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego przebiegającego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią itd. (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie escytalopramu i odwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy typu A (np. moklobemidu) lub odwracalnego nieselektywnego inhibitora MAO linezolidu jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się do selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI), jako grupy terapeutycznej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Escytalopramu nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) i wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli jednak na podstawie klinicznej potrzeby podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie występują u niego skłonności samobójcze. Ponadto brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży oraz jego wpływu na wzrastanie, dojrzewanie, rozwój poznawczy i behawioralny.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub nasilenie objawów klinicznych choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania wyraźnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń

klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, przyjmujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Napady drgawkowe

U każdego pacjenta, u którego wystąpią napady drgawkowe produkt leczniczy należy odstawić. Należy unikać stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z niekontrolowaną padaczką, a pacjentów z padaczką kontrolowaną farmakologicznie należy starannie obserwować. W przypadku zwiększenia częstości napadów drgawkowych leki z grupy SSRI należy odstawić.

Mania

Leki z grupy SSRI należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić w przypadku wystąpienia fazy maniakalnej.

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę stosowanie leków z grupy SSRI może zaburzać kontrolę glikemii, powodując hipoglikemię lub hiperglikemię. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Akatzja i niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI/SNRI) wiąże się z występowaniem akatzji, która charakteryzuje się nieprzyjemnie odczuwanym lub denerwującym poczuciem wewnętrznego niepokoju i koniecznością poruszania się, często z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Objawy te występują najczęściej w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występuje akatzja, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Hiponatremia była rzadko opisywana podczas stosowania leków z grupy SSRI. Prawdopodobnie jest ona spowodowana nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH) i na ogół ustępuje po przerwaniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci otrzymujący jednocześnie inne leki powodujące hiponatremię.

Krwawienie

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas stosowania leków z grupy SSRI nieprawidłowych krwawień skórnych, takich jak wybroczyny i plamica. U pacjentów leczonych SSRI zalecana jest ostrożność, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowych leków przeciwpłytkowych i pochodnych fenotiazyny, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tyklopidyny i dipirydamolu) oraz u pacjentów z rozpoznaną skłonnością do krwawień.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i elektrowstrząsów jest ograniczone, dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności.

Stosowanie odwracalnych, selektywnych IMAO

Na ogół nie zaleca się leczenia skojarzonego escitalopramem i inhibitorami MAO-A ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania escitalopramu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol oraz tryptofan.

W rzadkich przypadkach opisywano występowanie zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym. Na możliwość rozwoju tego zespołu wskazuje jednoczesne wystąpienie objawów, takich jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe, drgawki miokloniczne i hipertermia. W przypadku wystąpienia takich objawów lek z grupy SSRI i lek serotoninergiczny należy natychmiast odstawić oraz wdrożyć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leku z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia obserwowane w przypadku przerwania leczenia

Po przerwaniu leczenia, zwłaszcza nagłym, często występują objawy z odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia występowały u około 25% pacjentów leczonych escitalopramem i u 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od kilku czynników obejmujących czas trwania leczenia, wielkość stosowanej dawki i szybkość jej zmniejszania. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie psychoruchowe lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie mięśniowe, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni odstawiania leku, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Objawy te przeważnie ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u części osób mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). Dlatego podczas odstawiania escitalopramu zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz „Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia”, punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

Ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne, zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 5.3).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leczenie skojarzone przeciwwskazane:

Nieodwracalne, nieselektywne IMAO

Opisywano przypadki ciężkich reakcji u pacjentów otrzymujących lek z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno zakończyli stosowanie leku z grupy SSRI i rozpoczęli stosowanie IMAO (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjenta rozwijał się zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi IMAO jest przeciwwskazane. Podawanie escytalopramu można rozpocząć po 14 dniach od zakończenia leczenia nieodwracalnym IMAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nieselektywnym, nieodwracalnym IMAO należy zachować przerwę co najmniej 7 dni.

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego, skojarzone leczenie escytalopramem i inhibitorem MAO-A jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy je rozpocząć stosując najmniejsze zalecane dawki i szczególnie starannie kontrolować stan kliniczny pacjenta.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Linezolid (antybiotyk) jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonym escytalopramem. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy podawać najmniejsze zalecane dawki i pod ścisłą obserwacją kliniczną (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone wymagające zastosowania środków ostrożności:

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

W przypadku leczenia skojarzonego z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B) wymagana jest ostrożność ze względu na ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego. Podawanie selegiliny w dawkach do 10 mg/dobę razem z racemiczną mieszaniną cytalopramu było bezpieczne.

Produkty lecznicze o działaniu serotoninerгіcznym

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninerгіcznym (np. tramadolem, sumatryptanem i innymi tryptanami) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które również mogą obniżać próg drgawkowy (takich jak leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI), neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflochina, bupropion i tramadol).

Lit, tryptofan

Istnieją doniesienia o nasileniu działania farmakologicznego podczas jednoczesnego stosowania leku z grupy SSRI z litem lub tryptofanem. Dlatego należy zachować ostrożność podejmując leczenie skojarzone lekami z grupy SSRI i wymienionymi lekami.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwawienie

Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. Pacjentom otrzymującym leki przeciwzakrzepowe należy zapewnić staranną kontrolę parametrów układu krzepnięcia podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia escytalopramem (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie są spodziewane interakcje farmakodynamiczne ani farmakokinetyczne między escytalopramem i alkoholem. Jednak podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, jednoczesne stosowanie z alkoholem nie jest zalecane.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę escitalopramu

Metabolizm escitalopramu przebiega głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwe, że również izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 uczestniczą w metabolizmie escitalopramu, ale w mniejszym stopniu. Przemiany głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escitalopramu) prawdopodobnie są częściowo katalizowane przez CYP2D6.

Jednoczesne podawanie escitalopramu z omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) w dawce 30 mg raz na dobę powodowało umiarkowane (około 50%) zwiększenie stężenia w osoczu escitalopramu.

Jednoczesne podawanie escitalopramu z cymetydyną (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało umiarkowane (około 70%) zwiększenie stężenia w osoczu escitalopramu.

Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując escitalopram w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escitalopramu na podstawie obserwacji działań niepożądanych w trakcie leczenia skojarzonego.

Wpływ escitalopramu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Escitalopram jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Zaleca się ostrożność podczas stosowania escitalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i charakteryzują się niskim indeksem terapeutycznym, takimi jak flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie przez CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpyschotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowania dawkowania.

Jednoczesne stosowanie z dezypraminą lub metoprololem w obu przypadkach powodowało dwukrotne zwiększenie stężeń w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escitalopram może również powodować niewielkie zahamowanie aktywności CYP2C19. Zalecane jest zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania leków metabolizowanych przez CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escitalopramu u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, przeprowadzonych na szczurach, obserwowano szkodliwe działanie na rozwój zarodka i płodu, ale nie odnotowano zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych (patrz punkt 5.3).

Escitalopramu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Należy obserwować stan noworodka, jeśli kobieta kontynuowała przyjmowanie produktu Escitalopram-1 A Pharma w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawiania produktu w okresie ciąży.

U noworodków matek, które przyjmowały leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w późnym okresie ciąży, mogą występować następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, zaburzenia ssania, wymioty, hipoglikemia, wzmożone lub osłabione napięcie mięśniowe, wzmożenie odruchów, drżenie mięśniowe, niepokój ruchowy, drażliwość, ospałość, nieustanny płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotoninergetycznym leku lub objawami

z odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się bezpośrednio lub wkrótce po porodzie (<24 godzin).

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w czasie ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż wobec 1 lub 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

Karmienie piersią

Można się spodziewać, że escitalopram przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu escitalopramu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Wprawdzie wykazano, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną i psychoruchową, jednak wszystkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy poinformować o potencjalnym ryzyku wpływu leku na zdolność prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia, a ich nasilenie i częstość występowania zazwyczaj zmniejszają się w trakcie dalszego leczenia.

Znane polekowe reakcje niepożądane występujące podczas stosowania leków z grupy SSRI, a także zgłaszane w przypadku escitalopramu albo w trakcie kontrolowanych placebo badań klinicznych, albo w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu (zdarzenia zgłaszane spontanicznie), zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządów i częstości występowania.

Dane dotyczące częstości występowania pochodzą z badań klinicznych i nie uwzględniają poprawki na efekt placebo.

Częstość występowania określono następująco: 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 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	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)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
Zaburzenia serca			Tachykardia	Bradykardia	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia układu nerwowego		Bezsennaś, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia	Zespół serotoninowy	Dyskinezy, zaburzenia ruchowe, drgawki

Zaburzenia oka			Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie zatok, ziewanie	Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, zaparcie, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym z odbytnicy)		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zwiększone pocenie	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd		Wybroczyny, obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, bóle mięśni			
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia			Hiponatremia
Zaburzenia naczyniowe					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka	Obrzęki		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja	Kobiety: krwawienia maciczne bez związku z miesiączką, nadmiernie obfite miesiączki		Mężczyźni: priapizm, mlekotok
Zaburzenia psychiczne		Lęk, niepokój psychoruchowy, nietypowe sny U kobiet i mężczyzn: zmniejszenie popędu	Bruksizm, pobudzenie psychoruchowe, nerwowość, napady paniki, stan splątania	Agresja, depersonalizacja, omamy	Mania, zdarzenia związane z samobójstwem*

		płciowego U kobiet: anorgazmia			
--	--	--------------------------------------	--	--	--

* Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszano w trakcie leczenia escitalopramem lub we wczesnym okresie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

Działanie wspólne dla grupy leków

Następujące polekowe działania niepożądane notowano w przypadku SSRI, jako grupy: niepokój psychoruchowy i (lub) akatyzja (patrz punkt 4.4) oraz jądłowstręt. Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grup SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT, głównie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca. Nie ustalono związku przyczynowego z zastosowaniem leku.

Objawy z odstawienia obserwowane w przypadku przerwania leczenia

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często powoduje objawy z odstawienia. Do najczęściej opisywanych reakcji należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i odczucie przypominające porażenie prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie psychoruchowe lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół zdarzenia te mają lekkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, ale u niektórych pacjentów ich przebieg może być ciężki i (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego w przypadku, gdy leczenie escitalopramem nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawienia produktu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania escitalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach obejmują jednoczesne przedawkowanie innych leków. W większości przypadków objawy były nieznacznie nasilone lub nie występowały. Przypadki zgonów były rzadko opisywane po przedawkowaniu samego escitalopramu; większość przypadków obejmowała równoczesne przedawkowanie innych leków. Sam escitalopram w dawkach od 400 do 800 mg nie powodował ciężkich objawów.

Objawy

Objawy opisane w doniesieniach dotyczących przedawkowania escitalopramu obejmują reakcje związane głównie z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy (od zawrotów głowy, drżenia mięśniowego i pobudzenia do rzadkich przypadków zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), na przewód pokarmowy (nudności i (lub) wymioty) i układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Brak swoistej odtrutki. Należy zapewnić i utrzymywać drożność dróg oddechowych, zapewnić odpowiednią podaż tlenu i czynność układu oddechowego. Należy rozważyć płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zalecane jest monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz zastosowanie ogólnego leczenia objawowego i podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: N06AB10

Mechanizm działania

Escitalopram jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny (5-HT) z dużym powinowactwem do głównego miejsca wiążącego. Lek wiąże się również z miejscem allosterycznym transportera serotoniny, ale z 1000-krotnie mniejszym powinowactwem.

Escitalopram nie wykazuje powinowactwa lub ma niewielkie powinowactwo do szeregu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptorów dopaminergicznych DA D₁ i D₂, receptorów adrenergicznych α_1 , α_2 i β , histaminowych H₁, cholinergicznych typu muskarynowego, benzodiazepinowych i opioidowych.

Hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania, wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escitalopramu.

Skuteczność kliniczna

Epizody dużej depresji

Escitalopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym leczeniu epizodów dużej depresji w trzech spośród czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań przeprowadzonych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy zareagowali na lek w początkowej, 8-tygodniowej, otwartej fazie leczenia escitalopramem w dawce 10 lub 20 mg na dobę, zostało losowo przydzielonych do grupy kontynuującej leczenie escitalopramem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo, przez okres do 36 tygodni. W badaniu tym u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie escitalopramem, czas do wystąpienia nawrotu w ciągu następnych 36 tygodni był znacząco dłuższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest prawie całkowite i niezależne od spożycia pokarmu. Średni czas do uzyskania stężenia maksymalnego (średnia wartość T_{max}) po wielokrotnym podaniu dawek wynosi 4 godziny. Należy się spodziewać, że podobnie jak w przypadku racemicznej mieszaniny cytalopramu, bezwzględna biodostępność escitalopramu będzie wynosiła około 80%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d\beta}/F$) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc. Wiązanie escitalopramu i jego głównych metabolitów z białkami osocza jest mniejsze niż 80%.

Metabolizm

Escitalopram jest metabolizowany w wątrobie do demetylowanych i didemetylowanych metabolitów. Oba metabolity są farmakologicznie czynne. Alternatywnym szlakiem metabolicznym jest utlenienie azotu z wytworzeniem metabolitu w postaci N-tlenku. Zarówno substancja macierzysta, jak i metabolity są częściowo wydalone w postaci glukuronidów. Po podaniu wielokrotnym średnie stężenie metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynosi zazwyczaj odpowiednio 28 do 31% i mniej niż 5% stężenia escitalopramu. Przekształcenie escitalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział enzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalenie

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawek wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych

metabolitów jest znacząco dłuższy. Przyjmuje się, że escitalopram i jego główne metabolity są usuwane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną), jak i nerkową, przy czym większa część dawki jest wydalana w postaci metabolitów w moczu.

Farmakokinetyka escitalopramu jest liniowa. Stan stacjonarny stężeń w osoczu osiągany jest w ciągu około 1 tygodnia. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) osiągane są po podawaniu dawki dobowej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Wydaje się, że usuwanie escitalopramu przebiega wolniej u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Ekspozycja ogólnoustrojowa (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 do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha) okres półtrwania escitalopramu był około dwukrotnie dłuższy, a narażenie o 60% większe niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U osób z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny od 10 do 53 ml/min) obserwowano wydłużenie okresu półtrwania i nieznaczne zwiększenie narażenia na mieszaninę racemiczną cytalopramu. Stężenia metabolitów w osoczu nie były badane, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki z udziałem CYP2C19 stężenie escitalopramu jest dwukrotnie większe niż u osób o szybkim metabolizmie. Nie zanotowano istotnych zmian narażenia u osób o wolnym metabolizmie leków z udziałem CYP 2D6 (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono pełnego zestawu badań nieklinicznych dla escitalopramu, gdyż połączone badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem escitalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Z tego względu wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zastosować do escitalopramu.

Nie przeprowadzono badań działania genotoksycznego lub rakotwórczego escitalopramu. W żadnym z badań *in vivo* oraz w większości przeprowadzonych badań *in vitro* nie stwierdzono genotoksycznego działania cytalopramu (w postaci mieszaniny racemicznej). Badania działania rakotwórczego cytalopramu po podaniu doustnym myszom i szczurom wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów jelita cienkiego u szczurów, prawdopodobnie związaną z podawaniem leku. Nie wiadomo, czy działanie to można ekstrapolować na escitalopram i czy ma ono jakieś znaczenie dla ludzi.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escitalopram i cytalopram wykazywały działanie kardi toksyczne, w tym zastoinową niewydolność serca, po kilku tygodniach stosowania dawek powodujących ogólne działanie toksyczne. Szkodliwe działanie na serce wydaje się być bardziej związane z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z narażeniem ogólnoustrojowym (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych były 8-krotnie większe od wartości uzyskiwanych w trakcie stosowania klinicznego, podczas gdy wartość AUC dla escitalopramu była jedynie 3 do 4 razy większa niż wartość osiągnięta w zastosowaniach klinicznych. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe od wartości uzyskiwanej w zastosowaniach klinicznych. Wyniki te są prawdopodobnie związane z silnym oddziaływaniem na aminy biogenne, tj. są wtórne w stosunku do pierwotnego działania farmakologicznego, powodując skutki hemodynamiczne (zmniejszenie przepływu wieńcowego) i niedokrwienie. Jednak dokładny mechanizm działania toksycznego na serce u szczurów nie jest znany. Doświadczenie kliniczne dotyczące cytalopramu oraz doświadczenia zgromadzone podczas

badan klinicznych z zastosowaniem escytalopramu nie wskazują, aby obserwacje te miały swoje odpowiedniki podczas stosowania klinicznego.

W niektórych tkankach, np. w płucach, najądrzach i wątrobie obserwowano zwiększoną zawartość fosfolipidów po dłuższym stosowaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów. Zmiany w najądrzach i wątrobie były obserwowane przy wartościach narażenia podobnych jak u ludzi. Działanie to ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Nagromadzenie fosfolipidów (fosfolipidoza) u zwierząt obserwowano w związku ze stosowaniem wielu leków o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma istotne znaczenie u ludzi.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój u szczurów obserwowano działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) przy narażeniu (mierzonym wartością AUC) większym od narażenia uzyskiwanego w zastosowaniach klinicznych. Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badanie dotyczące rozwoju przed- i pourodzeniowego wykazało zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji przy narażeniu (mierzonym wartością AUC) większym od narażenia uzyskiwanego w zastosowaniach klinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Hypromeloza (2,25-4,2 cPs)

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza (2,25-4,2 cPs)

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium:

18 miesięcy.

Butelki z HDPE:

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelki z HDPE:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Po pierwszym otwarciu: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 200 i 500 tabletek

Butelki z HDPE z zakrętką z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku

28, 30, 56, 60, 98, 100 i 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3,
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16439

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

01.03.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO