

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lenuxin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) w postaci szczawianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Jedna tabletka powlekana zawiera 0,53 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Po jednej stronie znajduje się linia podziału, zaś po drugiej wytłoczony jest znak „N54”. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie dużych epizodów depresyjnych;
- Leczenie zespołu leku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii;
- Leczenie zespołu lęku społecznego (fobii społecznej);
- Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie badano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Escitalopram podaje się w pojedynczej dawce dobowej z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Duże epizody depresyjne

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne występuje zwykle po 2-4 tygodniach stosowania. Po ustąpieniu objawów wymagane jest dalsze leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie.

Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

W pierwszym tygodniu zaleca się podawanie dawki początkowej, wynoszącej 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. Dawkę można następnie zwiększać do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę, w zależności od reakcji pacjenta.

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

Zespół lęku społecznego

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Stan pacjenta poprawia się zwykle po 2-4 tygodniach leczenia. Następnie, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek, dawkę można zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Zespół lęku społecznego jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie leczenia przez 12 tygodni w celu utrwalenia odpowiedzi terapeutycznej. 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.

Leczenie zespołu lęku społecznego jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem klinicznym określonej choroby, którego nie należy mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana jedynie w przypadku, gdy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej oraz kontakty społeczne.

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne są schorzeniem przewlekłym i z tego względu pacjenci powinni być poddani leczeniu przez odpowiednio długi czas, tak by uzyskać pewność całkowitego ustąpienia objawów choroby.

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Nie badano skuteczności stosowania escitalopramu w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min; patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby łagodną lub umiarkowaną w pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się podawanie dawki początkowej, wynoszącej 5 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. Uwaga i szczególna ostrożność jest zalecana przy stopniowym zwiększaniu dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

Pacjentom, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 zaleca się dawkę początkową, wynoszącą 5 mg na dobę, przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Przerwanie podawania escitalopramu należy przeprowadzać poprzez stopniowe zmniejszanie dawki, przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). W razie wystąpienia szczególnie uciążliwych objawów po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu

leczenia, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie można kontynuować zmniejszanie dawki, jednak w bardziej stopniowy sposób.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne leczenie nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) **jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, objawiającego się pobudzeniem, drżeniem, hipertermią, itp. (patrz punkt 4.5).**
- **Jednoczesne stosowanie escitalopramu z odwracalnymi inhibitorami MAO (np. z moklobemidem) lub odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).**
- Stosowanie escitalopramu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- Stosowanie escitalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi, które wydłużają 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 wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI - *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

Nie należy stosować escitalopramu w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, obserwowano częstsze w porównaniu z grupą placebo występowanie zachowań samobójczych (prób samobójczych i myśli samobójczych) oraz wrogości (szczególnie agresji, zachowań buntowniczych i przejawów gniewu). Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, mimo to podejmuje się decyzję o rozpoczęciu podawania leków z tej grupy, należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia skłonności samobójczych. Ponadto, brak jest danych, dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania, rozwoju zdolności poznawczych i rozwoju behawioralnego.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zespołem lęku napadowego, w początkowym okresie stosowania leków przeciwdepresyjnych może wystąpić nasilenie objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu dwóch tygodni ciągłego leczenia. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia stanów lękowych, zaleca się stosowanie małej dawki początkowej (patrz punkt. 4.2).

Napady drgawkowe

Należy przerwać podawanie escitalopramu pacjentom, u których po pierwszym podaniu wystąpią drgawki lub jeśli wystąpi zwiększenie częstości napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną wcześniej padaczką). Należy unikać stosowania leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) u pacjentów z niekontrolowaną padaczką, zaś pacjenci z kontrolowaną farmakologicznie padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Stany maniakalne

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy należy stosować ostrożnie 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 stosowanie leków z grupy SSRI może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko takie występuje do czasu pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić przed upływem pierwszych tygodni leczenia lub jeszcze dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których stosowany jest escitalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. 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, z zachowaniami samobójczymi 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 dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych 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, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aktywność/niepokój psychoruchowy

Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem leków z grupy SSRI/SNRI a rozwojem aktywności, charakteryzującej się występowaniem nieprzyjemnego lub przykrego stanu niepokoju i konieczności poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania w bezruchu. Objawy takie mogą wystąpić zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Hiponatremia, wynikająca prawdopodobnie z nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), jest rzadko obserwowana podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i na ogół ustępuje po przerwaniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, pacjentów z marskością wątroby lub podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami, które mogą powodować hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI obserwowano przypadki krwawień śródskórnych, takich jak wybroczyny i plamica. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami wpływającymi na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidyna i dipirydamol) oraz u pacjentów ze skłonnością do krwawień.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne, dotyczące jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami jest ograniczone i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując escytalopram w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan i inne leki z grupy tryptanów, tramadol oraz tryptofan. W rzadkich przypadkach obserwowano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI z lekami o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu może wskazywać jednocześnie wystąpienie takich objawów, jak: pobudzenie, drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów należy natychmiast przerwać leczenie selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotonininy oraz lekiem o działaniu serotoninergicznym i rozpocząć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI z produktami roślinnymi, zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia, obserwowane po przerwaniu leczenia

Często po przerwaniu leczenia występują objawy z odstawienia, szczególnie, gdy nagle przerwano podawanie leku (patrz punkt 4.8). Badania kliniczne wykazały występowanie działań niepożądanych w wyniku przerwania leczenia u około 25% pacjentów stosujących escytalopram oraz u 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia uzależnione jest od szeregu czynników, w tym od czasu trwania leczenia oraz stosowanej dawki, jak również szybkości zmniejszania dawki. Do najczęściej opisywanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje oraz wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają niewielkie lub umiarkowane nasilenie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują one na ogół w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu produktu, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jakkolwiek u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub jeszcze dłużej). Dlatego zaleca się przerywanie leczenia escytalopramem poprzez stopniowe zmniejszanie dawki, przez okres kilku tygodni lub miesięcy - w zależności od reakcji pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy z odstawienia, obserwowane po przerwaniu leczenia”).

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej, w tym typu torsades de pointes, szczególnie u kobiet, u pacjentów z hipokaliemią lub z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, lub z innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze znaczącą bradykardią, u pacjentów, u których niedawno wystąpił ostry zawał mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii, dlatego też należy je wyrównać przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W przypadku pacjentów z leczoną stabilną chorobą serca, należy rozważyć wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku wystąpienia objawów arytmii serca podczas stosowania escytalopramu, leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą mieć wpływ na wielkość źrenicy, co może powodować rozszerzenie źrenicy. To działanie rozszerzające źrenicę może zwać kąt przesączania, powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z wąskim kątem przesączania, szczególnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi. Dlatego też escytalopram należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Laktoza

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

Jednoczesne stosowanie z następującymi lekami jest przeciwwskazane:

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

Obserwowano przypadki ciężkich reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych lekiem z grupy SSRI jednocześnie z nioselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI) oraz u pacjentów, którzy w niedługim czasie po zakończeniu leczenia selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Escytalopram jest przeciwwskazany w leczeniu skojarzonym z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Leczenie escytalopramem można rozpocząć 14 dni po przerwaniu leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Musi upłynąć co najmniej 7 dni od przerwania podawania escytalopramu, zanim rozpocznie się stosowanie nioselektywnego, nieodwracalnego inhibitora MAO.

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie leczenie jest konieczne, należy je rozpocząć od najmniejszych zalecanych dawek, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nioselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nioselektywnym inhibitorem MAO i nie należy stosować go u pacjentów leczonych escytalopramem. Jeśli jednak takie leczenie jest konieczne, należy je rozpocząć od najmniejszych zalecanych dawek, a pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Podczas stosowania jednocześnie z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B) należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg/dobę w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z zastosowaniem escytalopramu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT. Nie można wykluczyć addycyjnego działania escytalopramu i powyższych produktów leczniczych. Dlatego też, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwartmyczne klasy IA oraz klasy III, leki przeciwpyszotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperidol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna,

erytromycyna stosowana dożylnie, pentamidyna, leki stosowane w leczeniu malarii, w szczególności halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania z następującymi lekami:

Leki o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne stosowanie leków serotoninergicznych (np. tramadolu, sumatryptanu i innych tryptanów) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Leki obniżające próg drgawkowy

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny mogą obniżać próg drgawkowy. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inne SSRI); neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu); meflochina, bupropion i tramadol).

Lit, tryptofan

Obserwowano przypadki nasilonego działania, podczas stosowania SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego należy zachować ostrożność podejmować decyzję o jednoczesnym stosowaniu SSRI z tymi lekami.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI z produktami roślinnymi, zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

Stosowanie escytalopramu jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. U pacjentów, otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia w przypadku rozpoczynania lub przerywania stosowania escytalopramu (patrz rozdział 4.4). Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednak, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu psychotropowym, nie zaleca się jednoczesnego spożywania alkoholu.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi powodującymi hipokaliemię/hipomagnezemię ponieważ te stany zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie przy udziale izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również brać udział w metabolizmie escytalopramu, jednak w mniejszym stopniu. Metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany za pomocą izoenzymu CYP2D6.

Jednoczesne podawanie escytalopramu z omeprazolem w dawce 30 mg raz na dobę (inhibitor izoenzymu CYP2C19) wywołuje umiarkowany (około 50%) wzrost stężenia escytalopramu w osoczu.

Równoczesne podawanie escytalopramu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (ogólny

inhibitor enzymów o umiarkowanej sile działania) wywołuje umiarkowany (około 70%) wzrost stężenia escytalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując produkt jednocześnie z inhibitorami izoenzymu CYP2C19 (jak np. omeprazol, esomeprazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) lub cymetydyną. Może zachodzić potrzeba zmniejszenia dawki escytalopramu na podstawie kontroli działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność stosując escytalopram jednocześnie z produktami leczniczymi, metabolizowanymi głównie przez ten enzym i posiadającymi wąski indeks terapeutyczny, jak np. flekainid, propafenon i metoprolol (w przypadku leczenia niewydolności serca) lub lekami, działającymi na OUN, a metabolizowanymi z udziałem izoenzymu CYP2D6 (np. leki przeciwdepresyjne, takie jak: dezypramina, klomipramina czy nortryptylina, bądź leki przeciwpsychotyczne, jak: rysperydon, tiorydazyna i haloperydol). W takich przypadkach uzasadnione jest odpowiednie dostosowanie dawkowania.

Jednoczesne podawanie escytalopramu z dezypraminą lub metoprololem powoduje w obu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych substratów izoenzymu CYP2D6. Badania *in vitro* wykazały słabe działanie hamujące escytalopramu na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niewiele jest danych klinicznych dotyczących stosowania escytalopramu u kobiet w ciąży. W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu escytalopramu na reprodukcję, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano działanie szkodliwe na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Escytalopramu nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i oczekiwanych korzyści.

Należy poddać obserwacji noworodki, których matki kontynuowały stosowanie escytalopramu w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu w ciąży.

U noworodków, których matki stosowały leki z grupy SSRI/SNRI w zaawansowanej ciąży, obserwuje się następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżaczka, rozdrażnienie, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą wynikać z działania serotoninergicznego lub objawów z odstawienia. W większości przypadków zaburzenia występują bezpośrednio lub w niedługim czasie (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, zwłaszcza w późniejszym jej okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN). Obserwowane ryzyko wynosi około 5 przypadków na 1000 ciąż, wobec 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

Karmienie piersią

Przypuszczalnie escytalopram przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia escytalopramem.

Płodność

Dane z badań na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia.

Opisy przypadków dotyczące ludzi związane ze stosowaniem niektórych leków z grupy SSRI wykazały, że działanie na nasienie jest odwracalne. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wykazano, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, jednak wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu i sprawność. Należy ostrzec pacjentów o ryzyku niekorzystnego wpływu leku na ich zdolność prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane, występujące podczas stosowania leków z grupy SSRI, obserwowane również dla escitalopramu w badaniach z grupą kontrolną, otrzymującą placebo lub zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów. Dane o częstości pochodzą z wyników uzyskanych w badaniach klinicznych; nie zostały uwzględnione wartości uzyskane w grupie placebo. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$, w tym pojedyncze przypadki) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ²
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój, nietypowe sny Kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego Kobiety: anorgazmia
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Stany maniakalne, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ¹

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Bezsenność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, napady drgawkowe, niepokój psychoruchowy /akatyzya ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenie widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, arytmia komorowa w tym typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Wybroczyny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja

	Niezbyt często	Kobiety: krwotok z macicy, krwotok miesiączkowy
	Nieznana	Mlekoktok; Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęki

¹ Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia escytalopramem lub w niedługim czasie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

² Zdarzenia te zgłaszano dla leków z grupy SSRI.

Wydłużenie odstępu QT

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

Działania związane z grupą leków

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

Objawy z odstawienia, występujące po przerwaniu leczenia

Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (szczególnie nagłe) często prowadzi do objawów z odstawienia. Do najczęściej opisywanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje oraz wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają charakter łagodny lub umiarkowany oraz ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego, gdy nie jest już dłużej konieczne leczenie escytalopramem, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aż do odstawienia produktu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne, dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków obserwowano objawy łagodne lub brak objawów. Rzadko opisywano śmiertelne przypadki przedawkowania samego escytalopramu, większość przypadków dotyczyła przedawkowania kilku przyjętych jednocześnie leków, w tym escytalopramu. Sam escytalopram w dawkach pomiędzy 400 i 800 mg, nie wywoływał żadnych ciężkich objawów.

Objawy

Obraz kliniczny przedawkowania escytalopramu obejmuje: objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia do rzadkich przypadków zespołu serotoninowego, napadów drgawkowych i śpiączki), objawy związane z układem pokarmowym (nudności/wymioty), układem sercowo-naczyniowym (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT oraz arytmia) oraz objawy związane z równowagą wodno-elektrolitową (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Brak swoistej odtrutki. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych, odpowiednie nasycenie tlenem oraz wspomagać w razie potrzeby czynność oddechową. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka lub podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po zażyciu leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i czynności życiowych oraz ogólne objawowe postępowanie podtrzymujące.

W przypadku przedawkowania, zaleca się wykonanie badania EKG u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zaburzonym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Escitalopram jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) o wysokim powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się także z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny z 1000 razy mniejszym powinowactwem.

Zahamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem, wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escitalopramu.

Escitalopram nie ma powinowactwa, albo ma niewielkie powinowactwo do szeregu receptorów, w tym receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂, receptorów adrenergicznych α_1 , α_2 i β oraz receptorów histaminowych H₁, cholinergicznym muskarynowych, benzodiazepinowych i opioidowych.

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresyjne

Escitalopram wykazał skuteczność 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/dobę w ciągu początkowej, 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escitalopramem w tej samej dawce lub placebo, przez okres do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escitalopramu, czas nawrotu choroby w ciągu kolejnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu nawrotu u pacjentów, otrzymujących placebo.

Zespół lęku społecznego

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

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

Zapobieganie nawrotom wykazano dla dawek escitalopramu 10 i 20 mg/dobę u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie escitalopramem w 16-tygodniowym badaniu otwartym i którzy przystąpili do 24-tygodniowego randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą.

Wynik działania farmakodynamicznego

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG u zdrowych osób, zmiana początkowej wartości odstępu QTc (korekcja metodą Fridericia) wyniosła 4.3 ms (90% CI: 2.2, 6.4) po zastosowaniu dawki 10 mg/dobę i 10,7 ms (90% CI: 8.6, 12.8) po zastosowaniu dawki większej niż używanej w leczeniu, wynoszącej 30 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tabletki: Wchłanianie jest prawie całkowite i nie zależy od pokarmu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (średnia wartość T_{max}) wynosi 4 godziny po wielokrotnym podaniu dawki. Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escitalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak to ma miejsce w przypadku mieszaniny racemicznej cytalopramu.

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

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

Wydalanie

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 escitalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną), jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu.

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Escitalopram jest eliminowany wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia A i B wg klasyfikacji Child-Pugh) okres półtrwania escitalopramu był około dwa razy dłuższy, przy stężeniu stacjonarnym o około 60% większym niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku podawania racemicznej mieszaniny cytalopramu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie wartości pola pod krzywą stężenie-czas. Nie badano stężenia w osoczu metabolitów, jednak może być ono zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escyitalopramu 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 wartości pola pod krzywą stężenie-czas (patrz punkt. 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono pełnego zestawu konwencjonalnych badań nieklinicznych dla escyitalopramu, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escyitalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można więc odnieść do escyitalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach, escyitalopram i cytalopram powodowały szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po kilkutygodniowym leczeniu z zastosowaniem dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Szkodliwe działanie na serce ma prawdopodobnie większy związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z wartością pola pod krzywą stężenie-czas (AUC). Maksymalne stężenie w osoczu, które nie wywoływało działań niepożądanych było większe (8 razy) od osiąganego podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escyitalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były od 6 do 7 razy większe niż podczas stosowania klinicznego. Różnice te są prawdopodobnie związane z silnym wpływem na aminy biogenne, wtórnym do pierwotnego działania farmakologicznego. Większe wartości AUC współistniały z efektem hemodynamicznym (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych oraz niedokrwienie), jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoksycznego u szczurów nie jest jasny. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escyitalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po długotrwałym podawaniu escyitalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w nąjadrzach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Działanie to ulegało odwróceniu po zaprzestaniu podawania leku. 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 czasie laktacji, podczas narażenia, wyrażonego wartością AUC, większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

Dane z badań na zwierzętach wykazały, że cytalopram powoduje zmniejszenie wskaźnika płodności i wskaźnika ciąży, zmniejszenie ilości implantacji oraz nieprawidłowy skład nasienia po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi.

Brak dostępnych danych z badań na zwierzętach związanych z tym zagadnieniem odnośnie stosowania escyitalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna)

Talk

Kroskarmeloza sodowa

Otoczka tabletki:

Opadry II. white 33G28523

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Laktoza jednowodna

Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry (PA/Aluminium/PVC), zawierające 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 lub 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. Ks. J. Poniatowskiego 5

05-825 Grodzisk Mazowiecki

Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16310

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

2009.12.23

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2013.05.03

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
NIP: 529-16-56-994
REGON: 015228616
• 10 •