

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESCITIL, 10 mg, tabletki powlekane

ESCITIL, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 10 mg zawiera 10 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) (w postaci szczawianu).

Każda tabletka 20 mg zawiera 20 mg escitalopramu (*Escitalopramum*) (w postaci szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

ESCITIL, 10 mg: biała tabletka powlekana o owalnym kształcie (8,1 x 5,6 mm) z linią podziałową po jednej stronie.

Tabletkę można po dzielić na równe dawki.

ESCITIL, 20 mg: biała tabletka powlekana o owalnym kształcie (11,6 x 7,1 mm) z linią podziałową po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Leczenie zaburzeń lęku panicznego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie społecznego zaburzenia lękowego (fobii społecznej).

Leczenie uogólnionego zaburzenia lękowego

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych powyżej 20 mg.

Epizody dużej depresji

Zwykle stosowana dawka to 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można zwiększyć do maksimum 20 mg na dobę.

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

Zaburzenie lęku panicznego z agorafobią lub bez agorafobii

W pierwszym tygodniu zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie dawkę zwiększa się do 10 mg na dobę. Dawkę można następnie zwiększać, do maksimum 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

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

Fobia społeczna

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

Nie przeprowadzono oceny pozycji omawianego leczenia w odniesieniu do poznawczej terapii behawioralnej. Farmakoterapia jest częścią ogólnej strategii leczenia.

Uogólnione zaburzenie lękowe

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

Leczenie długoterminowe osób odpowiadających na leczenie było badane przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę. Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni przez okres wystarczający do uzyskania pewności, że objawy ich choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

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

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

Dzieci i młodzież (<18 lat)

ESCITIL nie powinien być stosowany w leczeniu 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 (CL_{CR} mniejszy niż 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 odpowiedzi pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność i wyjątkową staranność podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

Pacjentom, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 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 zakończeniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Podczas kończenia leczenia produktem ESCITIL dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres przynajmniej 1-2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią nietolerowane przez pacjenta objawy, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w bardziej stopniowym tempie.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

ESCITIL podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Skojarzenie escitalopramu z odwracalnymi inhibitorami MAO-A (np. moklobemid) lub odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane, z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

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

Escitalopram jest przeciwwskazany w połączeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QT (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 terapeutycznej selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) (ang. SSRI - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escitalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. W okresie porejestacyjnym opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym torsade de pointes, szczególnie u kobiet, u osób z hipokaliemią i u osób z istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się ostrożność u pacjentów z istotną bradykardią; lub u osób po niedawno przeżytym ostrym zawale mięśnia serca lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokalemia i himpomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca i przed rozpoczęciem leczenia escitalopramem powinny być skorygowane.

W przypadku leczenia pacjentów ze stabilną chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć kontrolę EKG.

Jeśli w czasie leczenia escitalopramem wystąpią objawy zaburzeń rytmu serca leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

ESCITIL nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze), a także wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli jednak zostanie podjęta decyzja o leczeniu, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wpływu na wzrost, dojrzewanie, oraz rozwój poznawczy i rozwój zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lęku panicznego na początku leczenia środkami przeciwdepresyjnymi może nastąpić nasilenie objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni nieprzerwanego leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Drgawki

Stosowanie produktu leczniczego ESCITIL należy przerwać u pacjenta, u którego wystąpią drgawki po raz pierwszy lub w razie zwiększenia częstości występowania napadów drgawkowych (u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną padaczką). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni być uważnie monitorowani.

Mania

Leki grupy SSRI należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią/hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić u każdego pacjenta, wchodzącego w fazę maniakałną.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie środkami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzenia i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem. Ryzyko takie utrzymuje się aż do uzyskania istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nie występować w pierwszych tygodniach leczenia lub nawet dłużej, pacjent powinien być uważnie monitorowany aż do momentu jej wystąpienia. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może się zwiększyć we wczesnym okresie uzyskiwania poprawy.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których przepisywany jest escitalopram, również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem. Poza tym,

zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychiatrycznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak w podczas leczenia pacjentów z epizodami dużej depresji.

Ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub podjęcia prób samobójczych u pacjentów ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie, u których przed rozpoczęciem leczenia istniały nasilone wyobrażenia samobójcze jest większe i dlatego podczas leczenia powinni być objęci ścisłą obserwacją. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi, wykazała większe ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu powinna towarzyszyć ścisła obserwacja pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka i szczególnie we wczesnym okresie leczenia oraz po zmianach dawki.

Należy zwrócić szczególną uwagę pacjentów (oraz ich opiekunów) na konieczność monitorowania każdego pogorszenia klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i niezwykłych zmian zachowania oraz natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Aktyzja/ niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (SNRI-Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnym odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry niepokój i koniecznością poruszania się, którym często towarzyszy którym często towarzyszy niemożność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Rzadko informowano o hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej nieadekwatnym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH) podczas leczenia z użyciem produktów leczniczych z grupy SSRI i zazwyczaj ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku lub z marskością wątroby, lub stosujące jednocześnie inne leki, które mogą powodować hiponatremię.

Krwawienie

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o nieprawidłowym krwawieniu w obrębie skóry takim, jak wybroczyny i plamica. Ostrożność zalecana jest szczególnie u pacjentów przyjmujących produkty z grupy SSRI, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, leków wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidyna, dipirydamol) i u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escitalopramu 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 leki z grupy SSRI jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu wskazuje jednocześnie wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia tego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny

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

Objawy z odstawienia obserwowane po odstawieniu leku

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

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. 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 lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów ich nasilenie może być duże.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy nieumyślnie opuścili dawkę leku.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawienia leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy z odstawienia obserwowane po odstawieniu leku”, punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

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

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

SSRIs, w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenic, wywołując ich poszerzenie. Ten efekt mydriatyczny może potencjalnie zwać kąt przesączania prowadząc do wzrostu ciśnienia śródgałkowego, zwłaszcza u predysponowanych pacjentów. Escytalopram należy zatem stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z pozytywnym wywiadem w kierunku tej choroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Połączenia leków przeciwwskazane

Nieodwracalne, nieselektywne, inhibitory MAO

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

Escitalopram jest przeciwwskazany w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escitalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAOI. Należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę od zakończenia przyjmowania produktu ESCITIL do momentu rozpoczęcia leczenia nieselektywnym nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego jest przeciwwskazane stosowanie skojarzenia escitalopramu i inhibitora MAO-A, takiego jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie połączenie okaże się konieczne, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki i wprowadzić ściśle monitorowanie kliniczne.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym escitalopramem. Jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy stosować minimalne dawki i wprowadzić ściśle monitorowanie kliniczne (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Stosowanie w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B) wymaga ostrożności ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego. Selegilina w dawce do 10 mg na dobę była stosowana bezpiecznie w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem.

Wydłużenie odstępu QT

Nie prowadzono farmakokinetycznych i farmakodynamicznych badań escitalopramu stosowanego łącznie z innymi produktami leczniczymi mogącymi wydłużać podstęp QT. Nie można wykluczyć addycyjnego działania escitalopramu i takich produktów leczniczych. W związku z tym jednoczesne stosowanie escitalopramu i leków, które wydłużają odstęp QT, takich jak leki antyarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciw drobnoustrojom (np., sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna i.v., pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna), jest przeciwwskazane.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożnego stosowania:

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Podawane w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Produkty lecznicze 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. leki przeciwdrepressyjne (leki trójcycliczne, leki z grupy SSRI), neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, pochodne tioksantenu i pochodne butyrofenonu), meflochina, bupropion i tramadol].

Lit, tryptofan

Istnieją doniesienia o nasileniu działania podczas stosowania produktów z grupy SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego w przypadku skojarzonego leczenia produktami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami należy zachować ostrożność.

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwawienie

Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może zmieniać ich działanie. W czasie rozpoczynania leczenia escytalopramem lub jego odstawiania u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, należy uważnie monitorować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększyć skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wywołujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wywołujących hipokaliemię/hipomagnezemię, gdyż takie stany zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy spodziewać się interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych psychotropowych, połączenie z alkoholem nie jest zalecane.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę escytalopramu

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

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

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. W razie podawania escytalopramu łącznie z cymetydyną zaleca się ostrożność. Konieczna może być modyfikacja dawkowania.

Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, esomeprazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) lub cymetydyną. Konieczne może być zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego.

Wpływ escitalopramu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Escitalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escitalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają mały wskaźnik terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina, nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escitalopramu w okresie ciąży. W badaniach nad toksycznym działaniem escitalopramu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad wrodzonych (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego ESCITIL nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Noworodki należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu ESCITIL do późnych stadiów ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawiania leku.

Po stosowaniu przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późnych stadiach ciąży, u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, drgawki, wahania temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą wynikać albo z działania serotonergicznego lub z odstawienia. W większości przypadków powikłania występują natychmiast lub wkrótce (< 24 h) po urodzeniu.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 kobiet w ciąży. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escitalopram wydziela się do mleka ludzkiego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

Wpływ na płodność

Z badań na zwierzętach wynika, że citalopram może mieć negatywny wpływ na jakość

nasienia (patrz punkt 5.3).

Opisy przypadków stosowania innych SSRI wskazują, że wpływ na jakość spermy jest odwracalny.

Jak dotąd nie obserwowano wpływu leku na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwaniamaszyn

Chociaż wykazano, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną lub zdolności psychomotoryczne, ale każdy lek psychoaktywny może zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o możliwym ryzyku wpływu leku na ich zdolność prowadzenia samochodu i obsługiwaniamaszyn mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej podczas pierwszego lub drugiego tygodnia leczenia i zwykle ich nasilenie oraz częstość występowania zmniejszają się wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Znane reakcje niepożądane na leki z grupy SSRI, zgłaszano również w przypadku stosowania escitalopramu albo w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu leku do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich z uwzględnieniem wyników dla grupy placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$) lub 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 ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$)	Częstość nieznana (nie może jej być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Hiponatremia, jadłowstręt ²
Zaburzenia psychiczne		Lęk, niepokój psychoruchowy	Bruksizm, pobudzenie,	Agresja, depersonali-	Mania, myśli samobójcze i

		nieprawidłowe sny; kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego, kobiety: brak orgazmu	nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania	zacja, omamy	zachowania samobójcze ¹⁾
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bezsennaś, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie	Zespół serotoninowy	Dyskinezje, zaburzenia ruchu, drgawki, akatyzja/ niepokój ruchowy
Zaburzenia oka			Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia serca			Tachykardia	Bradykardia	Komorowe zaburzenia rytmu serca, łącznie z torsade de pointes, wydłużenie odstępu QT w EKG
Zaburzenia naczyń					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie zatok, ziewanie	Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, zaparcie, wymioty, suchość w jamie ustnej	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zwiększone pocenie się	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd		Siniaki, 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 miesięczkowy		Mleketok Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia, gorączka	Obrzęk		

¹⁾Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych w czasie leczenia escytalopramem lub wkrótce po zaprzestaniu leczenia (patrz również punkt 4.4)

²⁾Zdarzenia te opisywano dla leków z grupy terapeutycznej selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI)

Efekt klasy

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym torsade de pointes, szczególnie u kobiet, u osób z hipokalemią i u osób z istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Objawy z odstawienia obserwowane po odstawieniu leku

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów z odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. Dlatego też, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i wiele przypadków obejmuje jednocześnie przedawkowanie innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnych objawach lub braku objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie

leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały wystąpienia żadnych 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/wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemierność) oraz zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hipnoatremia).

Leczenie

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

Kontrola EKG jest zalecana w przypadku przedawkowania, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/ bradyarytmią, u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wydłużać odstęp QT oraz u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. z upośledzeniem czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrepsyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy Kod ATC: N 06 AB 10.

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Epizody dużej depresji

Skuteczność escytalopram wykazano w krótkoterminowym leczeniu epizodów dużej depresji w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu oceniającym skuteczność w zapobieganiu nawrotom, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie escytalopramem w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w

ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escitalopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni.

W tym badaniu u pacjentów kontynuujących leczenie escitalopramem, czas do nawrotu choroby w przeciągu dalszych 36 tygodni był znamienne dłuższy, w porównaniu do czasu u pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

Escitalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach oraz u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom fobii społecznej. W 24-tygodniowym badaniu, nad ustaleniem dawki, wykazano skuteczność escitalopramu w dawkach 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Uogólnione zaburzenie lękowe

Escitalopram w dawce 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 obejmującym 421 pacjentów leczonych escitalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo – odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Ciągły efekt widoczny był od 1 tygodnia.

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

Zaburzenie obsesjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, pacjenci otrzymujący escitalopram 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 escitalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

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

W podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo, obejmującym zdrowe osoby badaniu z oceną EKG stwierdzono, że zmiana wyjściowej wartości QTc (po korekcji metodą Fridericia) wyniosła 4,3 msec (90%przedział ufności [confidence interval; CI] 2,2, 6,4) przy dawce 10 mg na dobę i 10,7 msec (90% CI: 8,6, 12,8) przy ponadterapeutycznej dawce 30 mg na dobę (patrz 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest niemal całkowite i niezależne od przyjmowania pokarmu (średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia (średni T_{max}) wynosi 4 godziny po podaniu dawek wielokrotnych). Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escitalopramu wynosi około 80%, podobnie jak racemicznego citalopramu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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. Biotransformacja escitalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Główne metabolity mają okres półtrwania znamienne dłuższy. Uważa się, że escitalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, większa 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 (>65 lat)

Wydaje się, że escitalopram jest wolniej eliminowany u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ekspozycja na lek (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 Pugh'a) okres półtrwania escitalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku podawania racemicznego cytalopramu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (Cl_{cr} 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń metabolitów w osoczu, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escitalopramu w osoczu jest dwa razy większe niż u osób szybko metabolizujących. U osób wolno metabolizujących 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. Dlatego wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram powodowały toksyczne działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, przy braku działań niepożądanych, były osiem razy większe od 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 (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego 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 dłuższych okresach podawania escytalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w najądrach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Efekt ten przemijał 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 oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano w przypadku narażenia (wyrażonego wartością AUC) większego od narażenia obserwowanego podczas stosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badania w okresie przed- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, podczas narażenia (wyrażonego wartością AUC) większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

Z badań na zwierzętach wynika, że w dawkach znacznie przekraczających stosowane u ludzi cytalopram wywołuje spadek wskaźnika płodności i wskaźnika ciąży, spadek liczby zagnieżdżeń oraz zwiększa ilość nieprawidłowych plemników. Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących wpływu escytalopramu na płodność

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
kroscarmeloza sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

hypromeloza 6 cP
tytanu dwutlenek (E 171)

makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500 tabletek (opakowania blistrowe)
30 x 1, 49 x 1, 100 x 1 tabletek (blistry z dawkami jednostkowymi)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapest
Węgry

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

Pozwolenie nr
10 mg: 16116
20 mg: 16118

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

20.10.2009

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

4.07.2013