

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escipram, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg escitalopramu w postaci szczawianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Escipram, 10 mg

Białe, owalne (8,1 x 5,6 mm) tabletki powlekane z linią podziału z jednej strony.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów ciężkiej depresji.

Leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg.

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

Epizody ciężkiej depresji

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

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2–4 tygodniach stosowania leku. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby utrwalić odpowiedź na leczenie.

Lęk napadowy z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zwykła dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawkę można następnie zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

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

Nie przeprowadzono badań porównujących omawiane leczenie z poznawczą terapią behawioralną. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

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

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni odpowiednio długo, aby uzyskać pewność, że objawy choroby ustąpiły.

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

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

W początkowym okresie leczenia należy rozważyć stosowanie połowy zwykle zalecanej dawki oraz podawanie mniejszej dawki maksymalnej (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Produkt Escipram 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 dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. W

zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Reakcje odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na escytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku.

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

Jednoczesne stosowanie escytalopramu z odwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy A (np. moklobemidem) lub linezolidem (odwracalny nieselektywny inhibitor monoaminooksydazy) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wywołania zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produkt Escipram nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta zostanie jednak decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z lękiem napadowym w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi może nastąpić nasilenie objawów lękowych.

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

Napady drgawkowe

Stosowanie leku należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki. U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod szczególną kontrolą. Leki z grupy SSRI należy odstawić w

razie zwiększenia częstości napadów drgawkowych.

Mania

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

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczenie środkami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja wiąże się ze zwiększeniem ryzyka występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do uzyskania istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych kilku tygodniach leczenia lub przez dłuższy okres terapii i pacjentów należy w tym czasie dokładnie monitorować. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się escitalopram, również mogą się wiązać ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ze znacznie nasilonymi myślami o samobójstwie przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że u pacjentów poniżej 25 roku życia leczonych lekami przeciwdepresyjnymi (w porównaniu z placebo) występuje zwiększone ryzyko zachowań samobójczych.

Na początku leczenia oraz podczas zmiany dawkowania pacjentów, a zwłaszcza tych w grupie wysokiego ryzyka, należy objąć ścisłą kontrolą.

Pacjenci i ich rodziny powinni zostać poinformowani o potrzebie monitorowania każdego pogorszenia stanu zdrowia, pojawienia się myśli i zachowań samobójczych bądź innych zmian w zachowaniu. W razie ich wystąpienia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Akatzja/niepokój psychoruchowy

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

Hiponatremia

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

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. U pacjentów leczonych środkami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza gdy równocześnie stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidynę oraz dipyrydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

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

Wyciąg z dziurawca

Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu leku wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i dawka oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być silnie wyrażone.

Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Reakcje odstawienia obserwowane po odstawieniu leku”, punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Nieselektywne inhibitory MAO

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

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

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escitalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostać pod stałą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny inhibitor MAO-B (selegilina)

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

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Leki o działaniu serotoninergicznym

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

Leki obniżające próg drgawkowy

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

butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem.

Lit, tryptofan

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

Wyciąg z dziurawca

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

Krwotoki

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

Alkohol

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również 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.

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

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

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

być konieczne dostosowanie dawki.

Podawanie w skojarzeniu z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escitalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dostępne dane dotyczące stosowania escitalopramu w okresie ciąży są ograniczone. 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 Escipram nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu Escipram w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia leku.

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

Jeśli matka stosowała lek z grupy SSRI/SNRI w późniejszych stadiach ciąży, u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania ciepłoty ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, trudności ze snem. Objawy te mogą być wynikiem działania serotoninergicznego lub reakcji odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24h) po porodzie.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Wykazano, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą zaburzać osąd lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec przed możliwym ryzykiem wpływu leku na zdolność prowadzenia samochodu i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia, a ich

nasilenie i częstość na ogół maleją wraz z kontynuacją leczenia.

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

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich z uwzględnieniem stosowania placebo.

Częstość występowania określano 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 można jej oszacować 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 $< 1/1000$)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia serca			Częstoskurcz	Rzadkoskurcz	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia układu nerwowego		Bezsenna, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenia	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia	Zespół serotoninowy	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki.
Zaburzenia oka			Rozszerzenia źrenic, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenia zatok, ziewanie	Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej	Krwawienia z przewodu pokarmowego (obejmujące krwawienie z odbytnicy)		
Zaburzenie nerek i dróg moczowych					Zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki		Zwiększone pocenie się	Pokrzywka, łysienie,		Siniaki, obrzęki naczyń ruchowe

podskórnej			wysypka, świąd.		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Bóle stawów, bóle mięśni.			
Zaburzenia endokrynologiczne					Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia			Hiponatremia
Zaburzenia naczyń					Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia, gorączka	Obrzęk		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy		Mlekoktok Mężczyźni: priapizm
Zaburzenia psychiczne		Niepokój, niepokój psychoruchowy, nieprawidłowe marzenia sennie; kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego; kobiety: brak orgazmu	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania.	Agresja, depersonalizacja omamy, zdarzenia związane z samobójstwem (patrz punkt 4.4)	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ¹⁾ .

¹⁾ Myśli samobójcze i zachowania samobójcze zostały odnotowane podczas terapii escytalopramem lub bezpośrednio po zaprzestaniu terapii.

Informowano o następujących reakcjach niepożądanych leków z grupy SSRI: niepokój psychoruchowy/akatyzyja (patrz punkt 4.4.) oraz jądłowstręt.

Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o przypadkach wydłużenia odcinka QT, głównie u

pacjentów z wcześniejszą chorobą serca. Nie ustalono związku przyczynowego.

Reakcje odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

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

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 (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPZ). Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka, nie jest znany.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone; często dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub braku objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu; w większości takich przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały ciężkich objawów.

Objawy

W zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu stwierdzano głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), przewodu pokarmowego (nudności/wymioty), układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odcinka QT i niemierność) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

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

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 dużym powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się również z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny, ale powinowactwo jest 1000 razy mniejsze.

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

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

Skuteczność kliniczna

Ciężkie epizody depresyjne

Escitalopram okazał się skuteczny w krótkotrwałym leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escitalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escitalopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escitalopramu, czas do nawrotu choroby w przeciągu następnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu u tych, którzy otrzymywali placebo.

Fobia społeczna

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymujący escitalopram w dawce 20 mg na dobę po 12 tygodniach wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. 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 uczestniczyli w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazy podwójnie ślepej próby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Escitalopram wchłania się niemal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosi 4 godziny po podaniu dawki wielokrotnej). Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escitalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak racemicznego 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 lek macierzysty, jak i metabolity są częściowo wydalone w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki, średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escitalopramu. Biotransformacja escitalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest z namiennie 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 stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres 20 do 125 nmol/l) osiągane są podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Wydaje się, że eliminacja escitalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Wartość pola pod krzywą stężenie-czas (AUC) jest około 50% większe 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) 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 w osoczu metabolitów, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D19, stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotniej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym wywoływały zastoinową niewydolność serca po kilku tygodniach stosowania dawek ogólnie toksycznych. Toksyczne działanie na serce ma 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 (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednak dokładny mechanizm działania kardiotoksycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego

Po dłuższym podawaniu 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. Działanie to przemijało 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 zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, podczas narażenia (wyrażonego wartością AUC) większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry White Y-1-7000

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające:

7 tabletek powlekanych (1 blister zawierający 7 tabletek powlekanych).

14 tabletek powlekanych (1 blister zawierający 14 tabletek powlekanych lub 2 blistry po 7 tabletek w każdym blisterze).

15 tabletek powlekanych (1 blister zawierający 15 tabletek powlekanych)

20 tabletek powlekanych (2 blistry po 10 tabletek powlekanych w każdy blisterze)

28 tabletek powlekanych (2 blistry po 14 tabletek powlekanych w każdym blisterze lub 4 blistry po 7 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

49 tabletek powlekanych (7 blistrów po 7 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

50 tabletek powlekanych (5 blistrów po 10 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

56 tabletek powlekanych (4 blistry po 14 tabletek powlekanych w blisterze lub 8 blistrów po 7 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

60 tabletek powlekanych (6 blistrów po 10 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

84 tabletki powlekane (7 blistrów po 12 tabletek powlekanych w każdym blisterze lub 12 blistrów po 7 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

90 tabletek powlekanych (9 blistrów po 10 tabletek powlekanych w blisterze lub 6 blistrów po 15 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

98 tabletek powlekanych (7 blistrów po 14 tabletek powlekanych w blisterze lub 14 blistrów po 7

tabletek powlekanych w każdym blisterze).

100 tabletek powlekanych (10 blisterów po 10 tabletek powlekanych w każdym blisterze).

500 tabletek powlekanych (50 blisterów po 10 tabletek w każdym blisterze lub 5 blisterów po 100 tabletek w każdym blisterze).

Tabletki powlekane pakowane są blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Nie wszystkie opakowania muszą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gerot Pharmazeutika GmbH

Arnethgasse 3

1160 Wiedeń

Austria

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

Pozwolenie nr [17636](#)

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

[2010-12-28](#)

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[2010-12-28](#)

Deleted:
.....

... [1]

.....