CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Depralin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Owalna powlekana tabletka (o wymiarach 8,1 x 5,6 mm), barwy białej z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresji.
Leczenie zaburzeń lękowych z napadami lęku (lęk paniczny) 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

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.
Depralin podaje się w pojedynczej dawce dobowej, może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Dawkowanie
<u>Duże epizody depresji</u>
Zwykle stosuje się 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawkę dobową można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po upływie 2–4 tygodni leczenia. W celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie, wymagana jest kontynuacja leczenia przez co najmniej 6 miesięcy po ustąpieniu objawów.

<u>Zaburzenie lękowe z napadami lęku (lęk paniczny) z agorafobią lub bez agorafobii</u>
Przez pierwszy tydzień zaleca się podawanie początkowej dawki 5 mg na dobę, a następnie zwiększenie dawki dobowej do 10 mg. Dawka dobowa może zostać zwiększona do dawki maksymalnej, tj. 20 mg, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

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

Fobia społeczna
Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj poprawa następuje po 2-4 tygodniach leczenia. Następnie, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawka dobowa może zostać zmniejszona do 5 mg lub zwiększona do dawki maksymalnej, tj. 20 mg.

Fobia społeczna jest chorobą o przewlekłym przebiegu, a leczenie przez 12 tygodni zaleca się w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie.
Długoterminowe leczenie osób odpowiadających na leczenie trwało przez 6 miesięcy i można je rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; korzyści z prowadzonego leczenia powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem określonego zaburzenia, którego nie należy mylić z nadmierną nieśmiałością.
Farmakoterapia wskazana jest wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie istotnie utrudnia kontakty społeczne i wykonywanie pracy zawodowej.

Nie porównywano leczenia escytalopramem z terapią poznawczo-behawioralną. Farmakoterapia jest częścią kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Uogólnione zaburzenie lękowe
Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę dobową można zwiększyć do dawki maksymalnej, tj. 20 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawka dobowa może zostać zwiększona do dawki maksymalnej, tj. 20 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

Ponieważ zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne jest chorobą przewlekłą, pacjenci powinni być leczeni przez okres wystarczający do uzyskania pewności, że objawy ustąpiły.

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

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)
Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).
Nie badano skuteczności produktu Depralin w leczeniu fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować produktu Depralin u dzieci oraz młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny Cl_{kr} mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę przez pierwsze 2 tygodnie terapii. Dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności

podczas dostosowywania dawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19
U pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę przez pierwsze 2 tygodnie leczenia. Dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta (patrz punkt 5.2).

Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia produktem Depralin
Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Podczas kończenia leczenia produktem Depralin dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w celu ograniczenia ryzyka objawów z odstawienia (patrz punkty 4.4 oraz 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, 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 monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, objawiającego się pobudzeniem, drżeniem oraz hipertermią itp. (patrz punkt 4.5).

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

Escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznanym wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
Przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności dotyczą grupy terapeutycznej selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI- Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować produktu Depralin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
Zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze, przejawy gniewu) były częściej obserwowane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, mimo to podjęta zostanie decyzja o rozpoczęciu leczenia, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia skłonności samobójczych. Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania escytalopramu u dzieci i młodzieży, dotyczących wpływu na wzrost, dojrzewanie, oraz rozwój poznawczy i rozwój zachowania.

Lęk paradoksalny
U niektórych pacjentów z zaburzeniem lęku napadowego może nastąpić nasilenie objawów lękowych w początkowym okresie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu dwóch tygodni nieprzerwanego leczenia.
Zaleca się małą dawkę początkową, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Drgawki
Stosowanie tego produktu leczniczego należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki po raz pierwszy lub jeśli nastąpi zwiększenie częstości drgawek (u pacjentów wcześniej zdiagnozowanych).
Należy unikać stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z niekontrolowaną padaczką, natomiast pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie monitorować.

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 pacjentów z cukrzycą leczenie produktami z grupy SSRI może wpływać na kontrolowanie glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może okazać się konieczna zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samouszkodzenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do wystąpienia znaczącej poprawy. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w pierwszych kilku tygodniach leczenia lub dłużej, pacjentów należy ściśle obserwować do czasu jej uzyskania. Powszechne doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.
W innych zaburzeniach psychicznych, w których stosuje się escytalopram, ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem może być także zwiększone. Poza tym, zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak w przypadku pacjentów z dużym epizodem 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, dlatego podczas leczenia osoby te powinny być objęte ścisłą obserwacją.
Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała większe ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.
Terapii powinno towarzyszyć dokładne monitorowanie pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym okresie leczenia i po zmianie dawki.
Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zachowania czujności i obserwacji pacjenta pod kątem każdego pogorszenia stanu klinicznego, czy pojawienia się myśli i zachowań samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Akatyzja i (lub) niepokój psychoruchowy
Stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwanym stanem niepokoju oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością siedzenia lub stania w bezruchu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. W przypadku pacjentów, u których te objawy wystąpią, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia
Rzadko informowano o hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH), podczas leczenia lekami z grupy SSRI, na ogół ustępującej po przerwaniu leczenia.

Ostrożność należy zachować u pacjentów z grup ryzyka, takich jak: osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby oraz jeśli równocześnie stosowane są leki, o których wiadomo, że mogą powodować hiponatremię.

Krwawienie
Podczas leczenia produktami z grupy SSRI informowano o występowaniu krwawień w obrębie skóry, takich jak: wybroczyny i plamica. Ostrożność zalecana jest szczególnie u pacjentów przyjmujących produkty z grupy SSRI, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, produktów wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidyna i dipirydamol), a także u pacjentów z rozpoznaną skłonnością do krwawień.

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Leczenie elektrowstrząsami
Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnej terapii lekami z grupy SSRI oraz leczenia elektrowstrząsami są ograniczone, dlatego zaleca się ostrożność.

Zespół serotoninowy
Zaleca się ostrożność podczas stosowania escytalopramu jednocześnie z produktami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak: sumatryptan i inne tryptany, opioidy (takie jak buprenorfina i tramadol) oraz tryptofan.
W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym. Jednoczesne wystąpienie objawów, takich jak: pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki miokloniczne oraz hipertermia mogą wskazywać na rozwój tego zespołu. Jeśli dojdzie do jego wystąpienia, leczenie lekiem z grupy SSRI oraz lekiem o działaniu serotoninergicznym należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć leczenie objawowe.

Ziele dziurawca
Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi z grupy SSRI i produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia
Objawy z odstawienia występują często po przerwaniu leczenia, szczególnie gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia występowały u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem oraz u 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od kilku czynników, do których należą czas trwania leczenia oraz wielkość dawki, a także szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie małe do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.
Występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leku, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o ich wystąpieniu u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego też w przypadku zakończenia leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy z odstawienia występujące po zakończeniu leczenia").

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

Wydłużenie odstępu QT
Wykazano, że escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z bradykardią, u pacjentów po przebytym niedawno zawale mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca.

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

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów ze stabilną chorobą serca należy rozważyć wykonanie EKG.

Jeśli wystąpią objawy zaburzenia rytmu serca podczas leczenia escytalopramem, lek należy odstawić i konieczne jest wykonanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem
Produkty lecznicze z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą wpływać na wielkość źrenicy, powodując jej rozszerzenie. Rozszerzenie źrenicy może spowodować zwężenie kąta oka, w wyniku czego następuje zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz rozwój jaskry z zamkniętym kątem, szczególnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące. Należy zachować ostrożność podczas stosowania escytalopramu u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem lub jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia czynności seksualnych
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI lub SNRI.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane terapie skojarzone:

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAO)
Donoszono o wystąpieniu ciężkich reakcji u pacjentów otrzymujących produkty z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie produktami z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). U niektórych pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).
Escytalopram jest przeciwwskazany w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zakończeniu stosowania nieodwracalnego inhibitora monoaminooksydazy (IMAO). Należy zachować co najmniej 7 dniową przerwę od zakończenia przyjmowania produktu Depralin do momentu rozpoczęcia leczenia nieodwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO).

Selektywny, odwracalny inhibitor MAO-A (moklobemid)
Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego skojarzenie escytalopramu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)
Linezolid jest antybiotykiem, będącym odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, leczenie należy zacząć od najmniejszej zalecanej dawki, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny, inhibitor MAO-B (selegilina)
Zaleca się ostrożność podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalnym inhibitorem MAO-B) z uwagi na ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego. Selegilina była bezpiecznie stosowana w dawce do 10 mg na dobę w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu.

Wydłużenie odstępu QT
Nie przeprowadzono farmakokinetycznych i farmakodynamicznych badań dotyczących stosowania escytalopramu w skojarzeniu z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można jednak wykluczyć addytywnego działania escytalopramu z tymi lekami. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie escytalopramu z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT, jak np. leki przeciwarytmiczne klasy Ia i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyfloksacyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii - szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna).

Terapie skojarzone wymagające zachowania ostrożności:

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym
Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym np. opioidy (takie jak buprenorfina i tramadol), sumatryptan oraz inne tryptany może prowadzić do zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy
Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy.
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami mogącymi obniżać próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne (leki trójpierścieniowe, leki z grupy SSRI), neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflochina, bupropion i tramadol).

Lit i tryptofan
Istnieją doniesienia o nasileniu działania podczas stosowania produktów z grupy SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania produktów z grupy SSRI oraz wymienionych leków należy zachować ostrożność.

Ziele dziurawca
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwawienie
Jednoczesne podawanie escytalopramu i doustnych leków przeciwzakrzepowych może wpływać na ich działanie. Zaleca się ścisłe i częste monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, u których rozpoczyna się lub kończy leczenie escytalopramem (patrz punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol
Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy escytalopramem a alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu psychotropowym, spożywanie alkoholu podczas leczenia nie jest zalecane.

Produkty lecznicze wywołujące hipokalemię i (lub) hipomagnezemię
Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych powodujących hipokalemię i (lub) hipomagnezemię, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę escytalopramu
W procesie metabolizmu escytalopramu uczestniczy przede wszystkim CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 oraz CYP2D6 mogą także brać udział w metabolizowaniu escytalopramu, chociaż w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez izoenzym CYP2D6.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z omeprazolem w dawce 30 mg raz na dobę (inhibitor CYP2C19) wywołało umiarkowane (około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor) wywołało umiarkowane (około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z cymetydyną. Uzasadnione może być dostosowanie dawki.

Należy zatem zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu escytalopramu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, ezomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) oraz z cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ escytalopramu na farmakokinetykę innych leków
Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z innymi produktami metabolizowanymi przez ten enzym, o wąskim wskaźniku terapeutycznym, 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. Konieczne może być dostosowanie dawkowania.

Jednoczesne stosowanie z dezypraminą lub metoprololem w obu przypadkach spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia tych dwóch substratów CYP2D6 w osoczu.
Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące aktywność izoenzymu CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu z innymi produktami metabolizowanymi przez CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Produktu Depralin nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.4 i 4.8).
Noworodki należy obserwować, jeśli kobieta kontynuowała stosowanie produktu Depralin w późniejszym okresie ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawiania produktu w okresie ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały leki z grupy SSRI/SNRI w późniejszych okresach ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, drgawki, wahania ciepłoty ciała, trudności dotyczące karmienia, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność lub trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wywołane działaniem serotoninergicznym lub mogą wystąpić jako objawy z odstawienia. W większości przypadków powikłania ujawniają się bezpośrednio lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne pozwalają wnioskować, iż podawanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w trakcie ciąży, zwłaszcza w jej późnym okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. PPHN - persistent pulmonary hypertension of the newborn). Obserwowane ryzyko wyniosło około 5 przypadków na 1000 ciąż wobec 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

Karmienie piersią
Przypuszcza się, że escytalopram jest wydzielany do mleka ludzkiego.
Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia.

Wpływ na płodność
Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Jakkolwiek escytalopram nie zaburza sprawności intelektualnej ani psychofizycznej, jednak wszelkie leki psychoaktywne mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność.
Należy ostrzec pacjentów o ryzyku wpływu produktu na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych
Znane reakcje niepożądane po zastosowaniu leków z grupy SSRI, zgłaszane także w przypadku stosowania escytalopramu zarówno w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, jak i spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Dane na temat częstości występowania pochodzące z badań klinicznych nie zostały skorygowane względem wyników dla grupy placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Utrata masy ciała
	Częstość nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt[1]
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój psychoruchowy, nieprawidłowe marzenia senne, zmniejszenie popędu płciowego Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Częstość nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsenność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Częstość nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, niepokój psychoruchowy (akatyzja)[1]
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, arytmia komorowa, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*
Zaburzenia naczyniowe	Częstość 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 odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Częstość nieznana	Siniaki, obrzęki naczynioruchowe

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy
	Częstość nieznana	Mlekotok Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy[3]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

[1]Zdarzenia te opisywano w odniesieniu do całej grupy terapeutycznej SSRI.
[2]Podczas leczenia i w krótkim czasie po odstawieniu escytalopramu zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych (patrz także punkt 4.4).
[3]Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Wydłużenie odstępu QT
Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów płci żeńskiej, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Działanie związane z grupą leków
Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm odpowiedzialny za zwiększone ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych nie jest znany.

Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia
Odstawienie produktów z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów z odstawienia. Zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), lęk i pobudzenie, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia to najczęściej zgłaszane reakcje. Na ogół objawy te mają nasilenie małe do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Dlatego też, jeśli leczenie escytalopramem nie jest już wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawienia produktu (patrz punkty 4.2 oraz 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
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność
Dane kliniczne dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i wiele przypadków obejmuje jednoczesne przedawkowania innych leków. W większości przypadków odnotowano brak objawów lub wystąpienie objawów o małym nasileniu. Odnotowano rzadkie przypadki zgonów spowodowane przedawkowaniem samego tylko escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie innych leków. Dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały ciężkich objawów.

Objawy
Objawy zgłaszane po przedawkowaniu escytalopramu dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia, po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawki i śpiączkę), układu pokarmowego (nudności/wymioty), oraz układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i arytmia), zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie przedawkowania
Brak swoistej odtrutki. Należy przywrócić i utrzymywać prawidłową czynność dróg oddechowych przez zapewnienie ich drożności i dostatecznej podaży tlenu. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka i podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać jak najszybciej po przyjęciu doustnym. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego i podtrzymującego czynności organizmu.

Monitorowanie EKG jest wskazane po przedawkowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki wydłużające odstęp QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny,
Kod ATC: N06AB10

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

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

Hamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) jest jedynym możliwym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytalopramu.

Działanie farmakodynamiczne
W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu EKG w grupie zdrowych ochotników escytalopram powodował wydłużenie wartości wyjściowej QTc (z korektą Fridericia) o 4,3 ms (90% CI: 2,2; 6,4) po przyjęciu dawki 10 mg/dobę i o 10,7 ms (90% CI: 8,6; 12,8) po przyjęciu dawki 30 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresji

Escytalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresji w trzech z czterech krótkoterminowych (8 tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W badaniu długoterminowym dotyczącym zapobiegania nawrotom choroby, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie escytalopramem w dawce 10 lub 20 mg na dobę w początkowej ośmiotygodniowej otwartej fazie badania, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo, w czasie do 36 tygodni. W badaniu tym u pacjentów leczonych nieprzerwanie escytalopramem czas do nawrotu choroby w ciągu dalszych 36 tygodni był znacząco dłuższy w porównaniu do czasu u pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12 tygodni) badaniach, jak i u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczących zapobiegania nawrotom zespołu lęku społecznego. W trwającym 24 tygodnie badaniu nad ustaleniem dawkowania wykazano skuteczność escytalopramu w dawkach 5, 10 i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escytalopram w dawkach 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech z czterech badań kontrolowanych placebo.
W wynikach zbiorczych otrzymanych z trzech badań o podobnym schemacie dawkowania w grupie 421 pacjentów otrzymujących escytalopram oraz 419 pacjentów przyjmujących placebo, stwierdzono odpowiednio 47,5% i 28,9% odpowiedzi na prowadzone leczenie i 37,1% i 20,8% przypadków remisji. Ciągłe działanie obserwowano już po pierwszym tygodniu leczenia.

Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg na dobę zostało dowiedzione w 24- do 74-tygodniowym, randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na 12-tygodniowe leczenie (faza otwarta).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Skuteczność w zapobieganiu nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie escytalopramem w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i byli poddawani leczeniu w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie próby podwójnie ślepej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest prawie całkowite i nie zależy od przyjmowanych pokarmów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia T_{max} po wielokrotnym podaniu wynosi 4 godziny. Jak w przypadku racemicznej mieszaniny cytalopramu, przyjmuje się, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d,\beta}/F$) po podaniu doustnym wynosi od 12 do 26 l/kg mc. Stopień wiązania z białkami osocza dla escytalopramu i jego głównych metabolitów wynosi poniżej 80%.

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do aktywnych farmakologicznie pochodnych demetylowanych i didemetylowanych. Zamiennie, azot może zostać utleniony tworząc metabolit

w postaci N-tlenku. Substancja macierzysta oraz jej metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów.
Po podaniu wielokrotnym średnie stężenie metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynosi odpowiednio 28 do 31% i <5% stężenia escytalopramu. Przekształcenie escytalopramu do metabolitu demetylowanego odbywa się głównie z udziałem CYP2C19. Możliwy jest także pewien udział enzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalanie
Okres półtrwania w fazie eliminacji escytalopramu ($T_{½\,\beta}$) po wielokrotnym podaniu wynosi około 30 godzin, wartość klirensu osoczowego po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi 0,6 l/min. Główne metabolity escytalopramu mają znamiennie dłuższy okres półtrwania. Uważa się, że escytalopram oraz jego metabolity wydalane są zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) oraz drogą nerkową, przy czym zdecydowana większość dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem.

Liniowość
Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu tygodnia. Średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (20-125 nmol/l) jest osiągane po dawce dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Escytalopram jest wydalany znacznie wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.
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 łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh kryterium A i B) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja o 60% większa, niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Dla mieszaniny racemicznej cytalopramu dłuższy okres półtrwania i nieznaczne zwiększenie ekspozycji obserwowano u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (Cl_{kr} 10-53 ml/min).
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 escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono pełnego zestawu konwencjonalnych badań przedklinicznych dla escytalopramu, gdyż połączone badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne przeprowadzone na szczurach, z zastosowaniem escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Dlatego też wszystkie dane uzyskane dla cytalopramu można odnieść do escytalopramu.

W toksykologicznych badaniach porównawczych na szczurach escytalopram i cytalopram powodowały szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Kardiotoksyczność wydaje się skorelowana raczej z maksymalnymi stężeniami escytalopramu w osoczu, niż z ekspozycją ogólnoustrojową (AUC).
Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych były wyższe (8-krotnie) od osiąganych podczas stosowania klinicznego, podczas gdy wartość AUC dla escytalopramu była tylko 3 do 4 razy większa od wielkości ekspozycji podczas stosowania klinicznego. Dla S-enancjomeru cytalopramu wartości AUC były 6 do 7 razy wyższe od wielkości

ekspozycji uzyskiwanej podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są prawdopodobnie związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tj. są wtórne w stosunku do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując zmianami hemodynamicznymi (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) i niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm kardiotoksycznego działania escytalopramu u szczurów nie jest jasny.
Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania cytalopramu oraz doświadczenia zgromadzone podczas badań klinicznych z zastosowaniem escytalopramu nie wykazały korelacji otrzymanych wyników z działaniami obserwowanymi podczas stosowania klinicznego.

Obserwowano zwiększenie stężenia fosfolipidów w niektórych tkankach u szczurów np. płucach, najądrzach oraz wątrobie po dłuższych okresach podawania escytalopramu i cytalopramu. Zmiany w najądrzach i wątrobie stwierdzane były podczas ekspozycji podobnej do występującej u człowieka. Efekt ten jest odwracalny po zakończeniu leczenia. Odkładanie się fosfolipidów (fosfolipidoza) u zwierząt obserwowano przy podawaniu wielu leków o właściwościach kationów amfifilnych. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma istotne znaczenie dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u szczurów obserwowano działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodu oraz przemijające opóźnienie kostnienia) przy ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od ekspozycji osiągniętej podczas klinicznego stosowania produktu. Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badania dotyczące rozwoju w okresie przed- i pourodzeniowym wykazały zmniejszoną przeżywalność w okresie laktacji przy ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od osiągniętej podczas klinicznego stosowania produktu.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.
Brak dostępnych analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escytalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 28 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16170

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.11.2026 r.