

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoEscitaxin ORO, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

ApoEscitaxin ORO, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

ApoEscitaxin ORO, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ApoEscitaxin ORO, 5 mg: każda tabletka zawiera 5 mg escytalopramu, co odpowiada 6,3875 mg escytalopramu szczawianu.

ApoEscitaxin ORO, 10 mg: każda tabletka zawiera 10 mg escytalopramu, co odpowiada 12,775 mg escytalopramu szczawianu.

ApoEscitaxin ORO, 20 mg: każda tabletka zawiera 20 mg escytalopramu, co odpowiada 25,55 mg escytalopramu szczawianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka 5 mg zawiera 58,935 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka 10 mg zawiera 117,87 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka 20 mg zawiera 235,74 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

ApoEscitaxin ORO, 5 mg: białe lub prawie białe okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, o średnicy 7 mm, z wytłoczoną cyfrą „5” po jednej stronie.

ApoEscitaxin ORO, 10 mg: białe lub prawie białe okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, o średnicy 9 mm, z wytłoczoną cyfrą „10” po jednej stronie.

ApoEscitaxin ORO, 20 mg: białe lub prawie białe okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, o średnicy 12 mm, z wytłoczoną cyfrą „20” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych.

Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg.

Sposób podawania

Produkt ApoEscitaxin ORO podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy umieścić na języku, gdzie błyskawicznie się rozpuści i może być połknięta bez popijania wodą. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest krucha i należy obchodzić się z nią ostrożnie.

Produkt ApoEscitaxin ORO w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny w stosunku do escytalopramu w postaci tabletek powlekanych, wykazując zbliżoną szybkość i stopień wchłaniania. Produkt ApoEscitaxin ORO w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowany zamiennie z escytalopramem w postaci tabletek powlekanych.

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest preferowaną postacią farmaceutyczną dla pacjentów mających problemy z połykaniem konwencjonalnych tabletek lub w sytuacjach, kiedy niedostępne są płyny.

Dawkowanie

Cieężkie epizody depresyjne

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 produktu. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby skutek leczenia utrwalił się.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku (lęk paniczny) z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zazwyczaj dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół objawy ustępują po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona do dawki maksymalnej 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest zaburzeniem o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długotrwała terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana 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, której nie należy mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia funkcjonowanie zawodowe i społeczne pacjenta.

Nie przeprowadzono oceny porównawczej omawianego leczenia w odniesieniu do poznawczej terapii behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

Długotrwała terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę. Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie 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.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni odpowiednio długo, aby zapewnić ustąpienie objawów choroby.

Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 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 stosowania escitalopramu w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego ApoEscitaxin ORO nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CL_{CR}) poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem 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 podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące produkty lecznicze z udziałem izoenzymu CYP2C19

Pacjentom, o których wiadomo, że wolno metabolizują produkty lecznicze 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).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Podczas kończenia leczenia escitalopramem dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). W razie wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia produktu, 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 z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO)

jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, objawiającego się pobudzeniem, drżeniem, hipertermią, itd. (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne leczenie skojarzone escytalopramem oraz *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub *odwracalnym nieselektywnym* inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu u pacjentów z rozpoznanym wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi wydłużać odstę 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 selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI - *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*).

Dzieci i młodzież

Escytalopram nie powinien być stosowany w leczeniu populacji pediatrycznej. W badaniach klinicznych, zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej w populacji pediatrycznej leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, należy uważnie obserwować, czy pacjent nie zaczyna wykazywać skłonności samobójczych. Ponadto, brak danych z badań dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania w populacji pediatrycznej, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi objawy lękowe mogą się nasilić. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowania leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

Stosowanie escytalopramu należy przerwać u pacjenta, u którego wystąpią po raz pierwszy drgawki, lub jeżeli zwiększy się częstość występowania napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną padaczką). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Mania

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

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolowane uprzednio stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może zaistnieć konieczność dostosowania dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczania oraz samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do czasu osiągnięcia znaczącej poprawy. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia

lub dłużej, dlatego pacjentów należy dokładnie obserwować do czasu jej wystąpienia. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecany jest escitalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem myśli i (lub) zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą występować jednocześnie z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego też należy zachować te same środki ostrożności lecząc pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi jak w przypadku leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z myślami i (lub) zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający znaczący stopień wyobrażania sobie samobójstwa przed rozpoczęciem leczenia wykazują większe ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójczych, i w trakcie leczenia należy ich wnikliwie obserwować. Metaanaliza badań klinicznych z użyciem placebo, dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko występowania zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat. Leczeniu farmakologicznemu, w szczególności jego początkowej fazie oraz następującym okresom zmiany dawki powinna towarzyszyć wnikliwa obserwacja pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka. Pacjenci oraz opiekunowie pacjentów powinni zachować czujność i kontrolować pacjenta pod kątem pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian zachowania i w razie ich wystąpienia natychmiast wezwać pomoc medyczną.

Aktyzja - niepokój psychoruchowy

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

Hiponatremia

W rzadko występujących przypadkach informowano o występowaniu hiponatremii podczas leczenia lekami z grupy SSRI, prawdopodobnie spowodowanej przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*) i na ogół ustępującej po odstawieniu produktu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych lekami, które powodują hiponatremię.

Krwotoki

Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. Leki z grupy SSRI/SNRI mogą zwiększać ryzyko krwawienia poporodowego (patrz punkty 4.6, 4.8). U pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza wtedy, 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 (NLPZ), tyklopidynę oraz dipyrydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną tendencją do występowania krwawień.

EW (leczenie elektrowstrząsami)

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

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność stosując escitalopram jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak tryptany (w tym sumatryptan), opioidy (w tym tramadol) i

tryptofan.

Rzadko informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy SSRI oraz produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu może wskazywać jednocześnie wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia, zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i produkt leczniczy o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Jednoczesne podawanie leku ApoEscitaxin ORO i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednocześnie przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Dziurawiec zwyczajny

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

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia

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

Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i wielkość dawki oraz szybkość jej zmniejszania. Najczęściej zgłaszanymi objawami 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, nadmierne pocenie, bóle 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 ciężkie.

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

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy 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 i (lub) SNRI.

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Stwierdzono, że escitalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemiaryowości komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z wcześniejszym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Należy zachować ostrożność stosując escitalopram u pacjentów ze znaczącą bradykardią, po niedawno przeżytym ostrym zawałe mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii i powinny być wyrównane przed rozpoczęciem stosowania escitalopramu.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia escitalopramem.

Jeżeli podczas stosowania escitalopramu wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy przerwać kurację i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym escitalopram, mogą wpływać na rozmiar źrenicy powodując jej nadmierne rozszerzenie (*mydriasis*). Efekt ten może prowadzić do zwężenia kąta oka i skutkować zwiększeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Dlatego u pacjentów z jaskrą w wywiadzie oraz u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, escitalopram powinien być stosowany z ostrożnością.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

ApoEscitaxin ORO zawiera sód. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane skojarzone:

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO

U pacjentów otrzymujących lek z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie lekiem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO, donoszono o występowaniu ciężkich reakcji (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

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

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy stosować go u pacjentów leczonych escitalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy stosować najmniejsze zalecane dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

Należy zachować ostrożność stosując produkt jednocześnie z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B), ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg/dobę w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie zostały przeprowadzone farmakokinetyczne i farmakodynamiczne badania escitalopramu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć addytywnego działania wynikającego z jednoczesnego stosowania tych leków. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA oraz klasy III, leki przeciwpyschotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, zwłaszcza halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, hydroksyzyna, mizolastyna).

Leczenie skojarzone powodujące konieczność zachowania środków ostrożności:

Produkty lecznicze zawierające buprenorfinę

Produkt leczniczy ApoEscitaxin ORO należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi buprenorfinę, ponieważ zwiększa się ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym np. opioidami (w tym tramadolem) i tryptanami (w tym sumatryptanem) może prowadzić do zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, 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 lub tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leki z grupy SSRI oraz wymienione produkty lecznicze.

Dziurawiec zwyczajny

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca

(*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki

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

Jednoczesne stosowanie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu psychotropowym, spożywanie alkoholu podczas leczenia nie jest zalecane.

Produkty lecznicze wywołujące hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków wywołujących hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, ponieważ stany te zwiększają ryzyko złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

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

Podawanie escytalopramu jednocześnie z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C19) 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. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia skojarzonego escytalopramem z cymetydyną. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Konieczne może być zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie obserwacji działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają wąski wskaźnik terapeutyczny, np. z flekainidem, propafenonem i metoprololem (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub lekami przeciwpsychotycznymi, takimi 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 escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania

produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escitalopramu w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu ApoEscitaxin ORO 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 ApoEscitaxin ORO w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego.

Po stosowaniu przez matkę produktu leczniczego 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, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotonergicznego lub reakcji odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

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

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI/SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią

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

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 obsługiwanie maszyn

Chociaż wykazano, że escitalopram nie zaburza sprawności intelektualnej ani psychofizycznej, jednak wszelkie psychoaktywne leki mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność.

Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wpływu produktu na zdolność prowadzenia samochodu oraz obsługiwanie maszyn.

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.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Znane reakcje niepożądane po stosowaniu produktów z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escitalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania.

Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych; nie skorygowano tych danych względem placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH) Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstę ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój, niepokój psychoruchowy, niezwykle marzenia senne, zmniejszenie popędu płciowego Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Bezsennaś, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, pobudzenie psychomotoryczne - 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

	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, Arytmia komorowa, w tym <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość błon śluzowych jamy ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Siniaki, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, obfite miesiączki
	Nieznana	Mlekotok Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹ Informowano o takich działaniach niepożądanych po stosowaniu leków z grupy SSRI.

² Raportowano występowanie przypadków myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

³ Zdarzenie to zgłaszano dla leków z grupy SSRI/SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowych, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Działanie grupy leków: Badania epidemiologiczne przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany.

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu podawania leku

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. 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 niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te mają małe lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. Jeśli stosowanie escitalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie produktu przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 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, ul. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne na temat przedawkowania escitalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o małym nasileniu objawów lub braku objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escitalopramu. W większości przypadków dochodziło do jednoczesnego przedawkowania innych leków. Przyjęte dawki od 400 mg do 800 mg samego escitalopramu nie powodowały ciężkich objawów.

Objawy

Do objawów obserwowanych po przedawkowaniu escitalopramu zalicza się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżeń i pobudzenia po rzadko występujące przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności i (lub) wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i arytmia) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Postępowanie

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

W przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (bradyarytmią), u pacjentów stosujących skojarzone leczenie z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: N 06 AB 10.

Mechanizm działania

Escitalopram jest selektywnym inhibitorem wychwyty 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 wykazuje powinowactwa (lub ma tylko nieznaczne) do wielu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂, receptorów adrenergicznych α_1 , α_2 i β , histaminowych H₁, muskarynowych, cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych.

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

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu EKG z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo u zdrowych osób, zmiana odstępu QT_c w stosunku do stanu wyjściowego (korekta metodą Fridericia) wyniosła 4,3 milisekund (90% CI: 2,2, 6,4) po dawce 10 mg na dobę i 10,7 milisekund (90% CI: 8,6, 12,8) milisekund po dawce 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Skuteczność kliniczna

Ciężkie epizody depresyjne

Escitalopram okazał się skuteczny w doraźnym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkotrwałych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długotrwałym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escitalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę w początkowej 8-tygodniowej fazie otwartej, przydzielono losowo do grupy kontynuującej leczenie escitalopramem w tej samej dawce lub do grupy placebo, w czasie do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, którzy stosowali escitalopram, czas do nawrotu choroby w następnych 36 tygodniach był znacząco dłuższy niż w grupie placebo.

Fobia społeczna

Escitalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkotrwałych (12-tygodniowych) badaniach jak i u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania 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 lękowe uogólnione

Escitalopram w dawce 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech z czterech badań, kontrolowanych placebo.

W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech podobnych badań obejmujących 421 pacjentów leczonych escitalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo - odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i u 37,1% i 20,8% uzyskano remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane od 1. tygodnia.

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, po 12 tygodniach pacjenci

otrzymujący escitalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escitalopram zarówno w dawce 10 mg jak 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 fazie otwartej i byli leczeni w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie z podwójnie ślepą próbą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Escitalopram wchłania się nieomal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu; średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia (wartość T_{max}) wynosi 4 godziny po podaniu dawki wielokrotnej. Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escitalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak mieszaniny racemicznej cytalopramu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d , β/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 metabolitów demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot utlenia się, tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno lek macierzysty jak i metabolity są częściowo wydalone w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu 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 ($t_{1/2}$ β) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamienne dłuższy. Zakłada się, że escitalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu.

Farmakokinetyka liniowa

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 po podawaniu dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Wydaje się, że eliminacja escitalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (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).

Zaburzenie czynności nerek

Po podaniu racemicznego cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} 10-53 ml/min)

obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie całkowitego wpływu leku na organizm. Nie badano stężeń w osoczu metabolitów, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących produkty lecznicze przy udziale izoenzymu CYP2C19 stężenie escitalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z wolniejszym metabolizmem produktów leczniczych przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany całkowitego wpływu leku na organizm (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escitalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym wywoływały 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 osiągniętych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escitalopramu 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 nasilonym wpływem na aminy biogenne, tzn. są wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Dokładny mechanizm działania kardiotoxycznego u szczurów nie jest jednak jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escitalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po długotrwałym podawaniu escitalopramu 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 produktu leczniczego. 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 po narażeniu wyrażonym wartością AUC większą od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych. Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, po narażeniu wyrażonym wartością AUC większą od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

Dane z badań na zwierzętach wykazują, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.

Brak analogicznych danych dla zwierząt dotyczących stosowania escitalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Polakrylina potasowa
Acesulfam potasowy
Neohesperydyno-dihydrochalkon
Magnezu stearynian
Aromat mięty pieprzowej [zawierający maltodekstrynę (kukurydzianą), skrobię modyfikowaną (kukurydzianą) i olejek mięty pieprzowej]
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Papier/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w opakowaniach zawierających 12, 14, 20, 28, 50, 56, 60, 98, 100 i 200 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lok.27
01-909 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ApoEscitaxin ORO, 5 mg: 21584
ApoEscitaxin ORO, 10 mg: 21585
ApoEscitaxin ORO, 20 mg: 21586

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2013 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2020 r.

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