

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Escitaxin, 10 mg, tabletki powlekane
Escitaxin, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Escitaxin, 10 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg escytalopramu (w postaci szczawianu)

Escitaxin, 20 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg escytalopramu (w postaci szczawianu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Escitaxin, 10 mg, tabletki powlekane: białe do białawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8.0 x 5.5 - 8.5 x 6.0 mm z wytłoczonym napisem „C4” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Escitaxin, 20 mg, tabletki powlekane: białe do białawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 11.5 x 7.0 - 12.0 x 7.5 mm z wytłoczonym napisem „C3” po jednej stronie i linią podziału po drugiej 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 napadowy) z agorafobią lub bez agorafobii.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie uogólnionego zaburzenia lękowego.

Leczenie zaburzenia obsesyjno - kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Duże epizody depresyjne

Zazwyczaj stosowana 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 uzyskać utrwalenie się odpowiedzi na leczenie.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół złagodzenie objawów uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminowa 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; nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne.

Nie przeprowadzono oceny pozycji 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.

Długoterminowa terapia pacjentów odpowiadających na leczenie była analizowana przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę. Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być regularnie oceniane (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 przez odpowiedni okres tak, aby istniała pewność, że objawy ich choroby ustąpiły.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

W początkowym okresie leczenia zalecana dawka wynosi 5 mg (połowa tabletki 10 mg) raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dobową dawkę przyjmowanego leku może być zwiększona do 10 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności stosowania produktu leczniczego Escitaxin w fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Escitaxin nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19

Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

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

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Escitaxin podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

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 escitalopramu 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).
- Escitalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- Przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escitalopramem 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 wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI- Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Escitaxin 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 escitalopramu 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 związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku pierwszych tygodniach leczenia lub później, do tego czasu pacjentów należy poddawać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt leczniczy Escitaxin, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem.

Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aktyzja i (lub) niepokój psychoruchowy

Stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z występowaniem aktyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwanym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania w bezruchu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych 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 stosowania leków z grupy SSRI informowano o występowaniu przypadków krwawień śródskórnych, tj. wybroczyn i plamicy. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza, jeśli równocześnie przyjmują oni doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidynę oraz dipyrydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

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 escitalopramu jednocześnie z produktami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak: sumatryptan i inne tryptany, tramadol i 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 zwyczajnego

Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi z grupy SSRI i produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*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 escitalopramem 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 escitalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy z odstawienia występujące po zakończeniu leczenia”).

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors)

oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) 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 ostrożność u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 5.3).

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że escitalopram 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 przebytych niedawno zawałach mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca.

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

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

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

Jaskra z zamkniętym kątem

Produkty lecznicze z grupy SSRI, w tym escitalopram, 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 escitalopramu u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Substancje pomocnicze

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 MAO

U pacjentów leczonych lekiem 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 inhibitorem MAO, informowano o wystąpieniu 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 zaprzestaniu stosowania 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 zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego przeciwwskazane jest stosowanie

escytalopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, należy stosować minimalne dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Skojarzenia wymagające zachowania środków ostrożności

Leki o działaniu serotoninergicznym

Podawanie w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym np. opioidami (w tym tramadolem) i tryptanami (w tym sumatryptanem) może prowadzić do zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Leki obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy np. lekami przeciwdępresyjnymi (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 podejmując skojarzone leczenie lekami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwotoki

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

Stosowanie w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytalopramu z

alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, równoczesne spożycie alkoholu nie jest zalecane.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych powodujących hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ zwiększa to ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escitalopramu

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

Podawanie escitalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu.

Podawanie escitalopramu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów), spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escitalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu escitalopramu w skojarzeniu z cymetydyną. Może być wymagane dostosowanie dawki.

Należy w związku z tym zachować ostrożność w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) oraz z cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escitalopramu na podstawie monitorowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ escitalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escitalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escitalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają wąski indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowany w niewydolności serca) lub niektórych leków działających na OUN, metabolizowanych głównie z udziałem CYP2D6, np. leków przeciwdepresyjnych, takich jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leków przeciwpyschotycznych, takich jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

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

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

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

Po stosowaniu przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszych stadiach ciąży, u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania temperatury ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone

napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, roztrzęsienie, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotoninergicznego lub reakcji po odstawieniu.

W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w okresie ciąży, zwłaszcza w późniejszych jej stadiach, może powodować zwiększone ryzyko powstania przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż, podczas gdy w populacji ogólnej obserwuje się występowanie 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

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).

Karmienie piersią

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

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość spermy (patrz punkt 5.3). Opisy przypadków stosowania niektórych leków z grupy SSRI u ludzi wskazują, że wpływ na jakość spermy jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wykazano, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o możliwym ryzyku wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych

Znane reakcje niepożądane po zastosowaniu leków z grupy SSRI, zgłaszane także w przypadku stosowania escitalopramu zarówno w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, jak i spontanicznie po wprowadzeniu escitalopramu 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ 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, hiperprolaktynemia
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, nietypowe sny, zmniejszenie popędu płciowego Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, lęk napadowy, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Częstość nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsennaś, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Częstość nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, pobudzenie psychomotoryczne (akatyja) 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 <i>torsade de pointes</i>
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 miesięczkowy
	Częstość nieznana	Mlekotok Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹Zdarzenia te opisywano w odniesieniu do całej grupy terapeutycznej SSRI.

²Podczas leczenia i w krótkim czasie po odstawieniu escytalopramu zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych (patrz także punkt 4.4).

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

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu escytalopramu 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 z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty 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 nagle) 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 jednocześnie przedawkowanie 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 odstęg QT lub u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu, np. zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Escitalopram 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.

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

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

Działanie farmakodynamiczne

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu EKG w grupie zdrowych ochotników escitalopram 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

Escitalopram 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 escitalopramem w dawce 10 lub 20 mg na dobę w początkowej ośmiotygodniowej otwartej fazie badania, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escitalopramem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo, w czasie do 36 tygodni. W badaniu tym u pacjentów leczonych nieprzerwanie escitalopramem czas do nawrotu choroby w ciągu dalszych 36 tygodni był znacząco dłuższy w porównaniu do czasu u pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

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

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escitalopram 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 escitalopram 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 escitalopramu w dawce 20 mg na dobę zostało dowiedzione w 24- do 76-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 escitalopram 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 escitalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Skuteczność w zapobieganiu nawrotom wykazano dla escitalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie escitalopramem 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 escitalopramu 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 escitalopramu i jego głównych metabolitów wynosi poniżej 80%.

Metabolizm

Escitalopram 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 wydalone w postaci glukuronidów.

Po podaniu wielokrotnym średnie stężenie metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynosi odpowiednio 28 do 31% i <5% stężenia escitalopramu. Przekształcenie escitalopramu do metabolitu demetylowanego odbywa się głównie z udziałem CYP2C19. Możliwy jest także pewien udział enzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalenie

Okres półtrwania w fazie eliminacji escitalopramu ($T_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu wynosi około 30 godzin, wartość klirensu osocznego po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi 0,6 L/min.

Główne metabolity escitalopramu mają znamienne dłuższy okres półtrwania. Uważa się, że escitalopram oraz jego metabolity wydalone 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 recemicznej 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. Kardiotoxyczność 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 kardiotoxycznego 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, najądrach oraz wątrobie po dłuższych okresach podawania escytalopramu i cytalopramu. Zmiany w najądrach 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 większą 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 escytopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna

Kroscarmeloza sodowa

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

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

Lek Esscitaxin 10 mg i 20 mg tabletki powlekane znajduje się w przezroczystych blistrach z folii PVDC/PVC/Aluminium, zapakowanych w tekturowe pudełka, zawierające 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Lek Esscitaxin 10 mg i 20 mg tabletki powlekane znajduje się w butelkach HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci zawierające 28, 30, 50, 100 lub 500 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia
tel.: +48 17 865 51 00

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29005 i 29006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2025

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

16.03.2026