

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mozarin Swift, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mozarin Swift, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mozarin Swift, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Mozarin Swift 10 mg: każda tabletki zawiera 10 mg escitalopramu, co odpowiada 12,775 escitalopramu szczawianu
Mozarin Swift 15 mg: każda tabletki zawiera 15 mg escitalopramu, co odpowiada 19,1625 escitalopramu szczawianu
Mozarin Swift 20 mg: każda tabletki zawiera 20 mg escitalopramu, co odpowiada 25,55 escitalopramu szczawianu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki 10 mg zawiera 117,87 mg laktozy jednowodnej
Każda tabletki 15 mg zawiera 176,805 mg laktozy jednowodnej
Każda tabletki 20 mg zawiera 235,74 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Mozarin Swift 10 mg: biała lub prawie biała, płaska, okrągła tabletki o ściętym brzegu o średnicy 9 mm z wytłoczonym napisem „10” po jednej stronie.
Mozarin Swift 15 mg: biała lub prawie biała, płaska, okrągła tabletki o ściętym brzegu o średnicy 11 mm z wytłoczonym napisem „15” po jednej stronie.
Mozarin Swift 20 mg: biała lub prawie biała, płaska, okrągła tabletki o ściętym brzegu o średnicy 12 mm z wytłoczonym napisem „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 zaburzenia lęku społecznego (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

Mozarin Swift podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. 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.

Mozarin Swift, tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej wykazuje biorównoważność, pod względem szybkości i stopnia wchłaniania do escytalopramu w postaci tabletek powlekanych. Charakteryzuje się ona taką samą dawką i częstością stosowania jak escytalopram w postaci tabletek powlekanych. Mozarin Swift, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą być stosowane jako zamiennik dla escytalopramu w postaci tabletek powlekanych.

Dawkowanie

Ciężkie 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 odpowiedź na leczenie się utrzymała.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii

W pierwszym tygodniu zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. W przypadku kiedy konieczne jest przyjęcie dawki 5 mg, należy przyjąć inny produkt leczniczy zawierający 5 mg escytalopramu. Dawkę można dalej 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

Zwykła dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta. W przypadku kiedy konieczne jest przyjęcie dawki 5 mg, należy przyjąć inny produkt leczniczy zawierający 5 mg escytalopramu.

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; należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne.

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 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.

Długoterminowa terapia osób reagujących 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 istniała pewność, że objawy choroby ustąpiły.

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. W przypadku kiedy konieczne jest przyjęcie dawki 5 mg, należy przyjąć inny produkt leczniczy zawierający 5 mg escytalopramu. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności stosowania produktu leczniczego Mozarin Swift w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} 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 łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W przypadku kiedy konieczne jest przyjęcie dawki 5 mg, należy przyjąć inny produkt leczniczy zawierający 5 mg escytalopramu. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność i wyjątkową staranność podczas dostosowywania dawkowania (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 terapii

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie escytalopramem, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez przynajmniej 1-2 tygodnie, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). Jeśli wystąpią objawy nietolerowane przez pacjenta, będące następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale wolniejsze.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na escytalopram lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Jednoczesne leczenie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią itp. (patrz punkt 4.5).
- 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).
- Escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Leczenie skojarzone escytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI – Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Dzieci i młodzież

Escytalopram nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych, zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, na podstawie stanu klinicznego podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią u niego objawy samobójcze. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących: wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia środkami 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

Należy przerwać stosowanie escytalopramu u pacjenta, u którego wystąpią po raz pierwszy drgawki, lub jeżeli zwiększy się częstość występowania napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną wcześniej 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 lub hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpi faza maniakalna.

Cukrzyca

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

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w pierwszych tygodniach leczenia lub nawet dłużej, do tego czasu pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisany jest escitalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. 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 z myślami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanalizy 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 produkty 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.

Akatzja - niepokój psychoruchowy

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

Hiponatremia

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

Krwotoki

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

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

Leczenie elektrowstrząsami

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

Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z lekami o działaniu serotoninergicznym (takimi jak: sumatryptan lub inne tryptany, buprenorfina, 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. Na rozwinięcie się tego zespołu wskazuje jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. drżenie, drgawki kloniczne mięśni), niestabilność autonomiczną (np. hipertermia), objawy dotyczące układu pokarmowego. W razie rozpoznania takiego zespołu objawów należy natychmiast przerwać podawanie SSRI i leków serotoninergicznych oraz zastosować leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii

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

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

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

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 escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT.

Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemiarowości 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 escytalopram u pacjentów ze znaczną bradykardią lub u pacjentów po przebytych niedawno ostrym zawale mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwej arytmii i powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem podawania escytalopramu.

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

W razie wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas stosowania escytalopramu, należy leczenie odstawić i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs*) w tym escytalopram mogą mieć wpływ na wielkość źrenicy, skutkując jej rozszerzeniem. Rozszerzenie źrenicy wywiera wpływ na zawężenie kąta oka powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, zwłaszcza u pacjentów predysponowanych. Escytalopram powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia czynności seksualnych

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

Produkt zawiera laktozę

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 leczenie skojarzone

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

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

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z nioselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nioselektywnym nieodwracalnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę.

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na zagrożenie zespołem serotoninowym 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-A (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 zagrożenie zespołem serotoninowym. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym citalopramem było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT

Nie wykonano badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych escytalopramu w skojarzeniu z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć efektu addytywnego łącznego stosowania tych leków. W związku z tym przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii – szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) itp.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Mozarin Swift należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym (np. buprenorfiną, tramadolem, sumatryptanem i innymi tryptanami), gdyż może to prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (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 przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochimą, 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 produktami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny

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

Krwotoki

Stosowanie escytalopramu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. W czasie rozpoczęcia 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 wywołujące hiperkaliemię lub hipermagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania produktów leczniczych wywołujących hipokaliemię lub hipomagnezemię, ze względu na zwiększenie ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu

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

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor 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 escytalopramem z cymetydyną. Konieczne może być dostosowanie dawki.

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

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają wąski 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 przeciwpyschotycznymi, 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 podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone. W badaniach nad toksycznym działaniem escytalopramu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Mozarin Swift 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 leczniczego Mozarin Swift 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 ciepłoty ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, roztrzęsienie, drażliwość, letarg, ciągły 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 (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension of the newborn PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na zwiększone ryzyko (mniej niż 2-krotnie) krwotoku poporodowego po ekspozycji na SSRI / SNRI w ciągu miesiąca poprzedzającego poród (patrz punkty 4.4, 4.8).

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escytalopram wydziela się z mlekiem matki. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku.

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

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o 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 na ogół maleją wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych

Znane reakcje niepożądane po stosowaniu produktów z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu leku do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów 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 (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ²
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój, niepokój psychoruchowy, nieprawidłowe marzenia senne; Kobiety i mężczyźni: 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 ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Bezsenna, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, pobudzenie psychomotoryczne/akatyzyja ²
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. Komorowe zaburzenia rytmu serca włącznie z zaburzeniami typu <i>torsade de pointes</i> .
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenia 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	Nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób 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, krwotok miesięczkowy
	Nieznana	Mlekoktok Mężczyźni: priapizm Kobiety: krwotok poporodowy ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹ Raportowano występowanie myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

² Informowano o takich działaniach niepożądanych po stosowaniu leków z grupy SSRI.

³ To zdarzenie zostało zgłoszone w grupie terapeutycznej leków z grupy SSRI / SNRI (patrz punkty 4.4, 4.6).

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemierności 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)

Niektóre grupy pacjentów: Badania epidemiologiczne prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 i więcej lat wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii

Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. Jeśli stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku 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: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +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 na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub niewystępowaniu objawów. Rzadko zgłaszano zgon w wyniku przedawkowania samego escytalopramu, choć większość takich przypadków dotyczyła jednoczesnego przedawkowania różnych innych leków. Dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie wywoływały ciężkich objawów.

Objawy

Do objawów obserwowanych po przedawkowaniu escytalopramu 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, wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i niemiarywość) 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 leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

W razie przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub bradyarytmią, u pacjentów stosujących leczenie skojarzone z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z zaburzeniem czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06AB10

Mechanizm działania

Escytalopram 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.

Escytalopram nie wykazuje powinowactwa (lub ma je tylko niewielkie) 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 cholinergicznym, benzodiazepinowym i opioidowym.

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

Efekt farmakodynamiczny

W kontrolowanym placebo badaniu EKG z podwójnie ślepą próbą, u zdrowych osób, zmiana odstępu QTc (korekta Friderici) w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła 4,3 milisekund (90% CI: 2,2; 64) po dawce 10 mg na dobę i 10,7 milisekund (90% CI: 8,6; 12,8) w przypadku dawki supratherapeutycznej 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresyjne

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

Fobia społeczna

Escytopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (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 escytopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Escytopram 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 escytopramem 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 escytopramu 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 escytopram 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 escytopram zarówno w dawce 10 mg jak i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Zapobieganie nawrotom wykazano dla escytopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy wykazali pożądaną reakcję na escytopram w trwającej 16 tygodni fazy otwartej i byli leczeni w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazy podwójnie ślepej próby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Escytopram 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 escytopramu wyniesie około 80%, podobnie jak racemicznego citalopramu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d , β/F) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc. Escytopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm

Escytopram 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 wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja

Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cloral) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamienne dłuższy. Zakłada się, że escytalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągnięty jest po około tygodniu. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) osiągnięte są po podawaniu dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Wartość pola pod krzywą stężenie - czas (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 escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu racemicznego citalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (CLcr 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń w osoczu metabolitów, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i citalopram 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 escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku citalopramu 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 kardiotoksycznego u szczurów nie jest jednak jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu citalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po dłuższym podawaniu escytopramu i citalopramu u szczurów, obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w najądrzach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania leku. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano w związku z wieloma lekami o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano przy ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od osiągniętej podczas klinicznego stosowania produktu. Nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych. Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, przy ekspozycji wyrażonej wartością AUC większej od osiągniętej podczas klinicznego stosowania produktu.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że citalopram 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

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Polakrylina potasowa

Acesulfam potasowy

Neohesperydyno-dihydrochalkon

Magnezu stearynian

Aromat mięty pieprzowej [zawierający maltodekstrynę (kukurydzianą), skrobię modyfikowaną (kukurydzianą), olejek mięty pieprzowej]

Kwas solny stężony

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

Odrywany blister Papier/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

10 mg, 15 mg, 20 mg

Opakowanie 28 lub 56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

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

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21581, 21582, 21583

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.11.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.02.2021