TERAPIA

NUMER SPECJALNY, SIERPIEŃ 2012

PSYCHIATRIA

Peter Kapš, Nina Zupanc

Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności escitalopramu (Elicea®) w leczeniu depresji oraz zaburzeń lękowych

www.terapia.com.pl

TERAPIA

Rada Naukowa

Przewodniczący:
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Tołłoczko

Prof. dr hab. n. med. Witold Bartnik
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Borkowski
Prof. dr hab. Lidia Brydak
Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Janczewski
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz
Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Kęcik
Prof. dr hab. n. med. Ida Kinalska
Prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski
Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa
Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz
Prof. dr hab. n. med. Longin Marianowski
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski
Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko
Prof. dr hab. n. med. Irena Zimmermann-Górska

Redakcja
Redaktor naczelny: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Tołłoczko
Dyrektor ds. publikacji: Barbara Milczarek, tel. 22 335 97 43
Sekretarz redakcji: Anna Bogdańska, tel. 22 335 97 44
Skład i łamanie: Teresa Olszewska, tel. 22 335 97 16

Wydawca

WARSAW VOICE S. A.
Prezes: Andrzej Jonas
Dyrektor Generalny: Juliusz Kłosowski
Dyrektor ds. produkcji: Stanisław Mazur

Adres redakcji:
ul. Księcia Janusza 64, 01-452 Warszawa
tel. 22 335 97 43, 335 97 44
fax 22 335 97 50, 335 97 10
e-mail: terapia@warsawvoice.pl
http://www.terapia.com.pl

Kolportaż i prenumerata:
Anna Mazurek, tel. 22 335 97 21-22
e-mail: distribution@warsawvoice.pl
Ogłoszenia: tel. 22 335 97 32, 335 97 43

Druk
Drukarnia „Print", ul. Ołówkowa 6, 05-800 Pruszków

ISSN 1230-3917

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń.
Wszystkie prawa zastrzeżone

Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności escitalopramu (Elicea®) w leczeniu depresji oraz zaburzeń lękowych

Post-Authorization Safety and Efficacy Study of Escitalopram (Elicea®) in the Treatment of Depression and Anxiety Disorders

Summary

BACKGROUNDS. Depression is the most common mental disorder and is a serious mental illness. It is a mental disorder that poses a real problem to the public health care system. Early diagnosis and treatment is instrumental in a relatively good management and control of disease. Selective serotonin reuptake inhibitors are first-line drugs for depression treatment according to guidelines. METHODS. We conducted a post-authorization study in which 389 patients with depression and anxiety disorders received escitalopram (Elicea®). After eight weeks of treatment (average dose of 11.6 mg), 296 patients were included in the analysis of effectiveness. RESULTS. The symptom expression was reduced in 98% of patients. Due to symptom improvement, 63% of patients became only marginally ill or symptom-free. Escitalopram was well tolerated by patients. During monitoring, medicine-related adverse reactions were noted in 10.7% of patients, while at the end of monitoring the number fell to 1.1%. The post-authorization study showed that the most frequent adverse reaction was nausea with frequency of 4.1%. CONCLUSIONS. Escitalopram is an efficient and safe antidepressant and is suitable for depression and anxiety disorder treatment.

Keywords: depression, anxiety disorders, safety, efficacy, escitalopram.

Słowa kluczowe: depresja, zaburzenia lękowe, bezpieczeństwo, skuteczność, escitalopram.

***Dr Peter Kapš*[1]*, dr Nina Zupanc*[2]**

[1]*Prywatna Klinika Psychiatryczna, Novo mesto, Słowenia*

[2]*Krka*

Depresja jest poważnym zaburzeniem nastroju i, oprócz zaburzeń lękowych, najczęstszym zaburzeniem psychicznym oraz jedną z najpoważniejszych chorób psychicznych (1). Ciężka postać tej choroby występuje u 13% osób dorosłych: u 9% mężczyzn i 17% kobiet na terenie Europy. Wpływ depresji na jakość życia chorego możemy porównać z wpływem ciężkiego schorzenia ciała, np. stanu po wylewie (2).

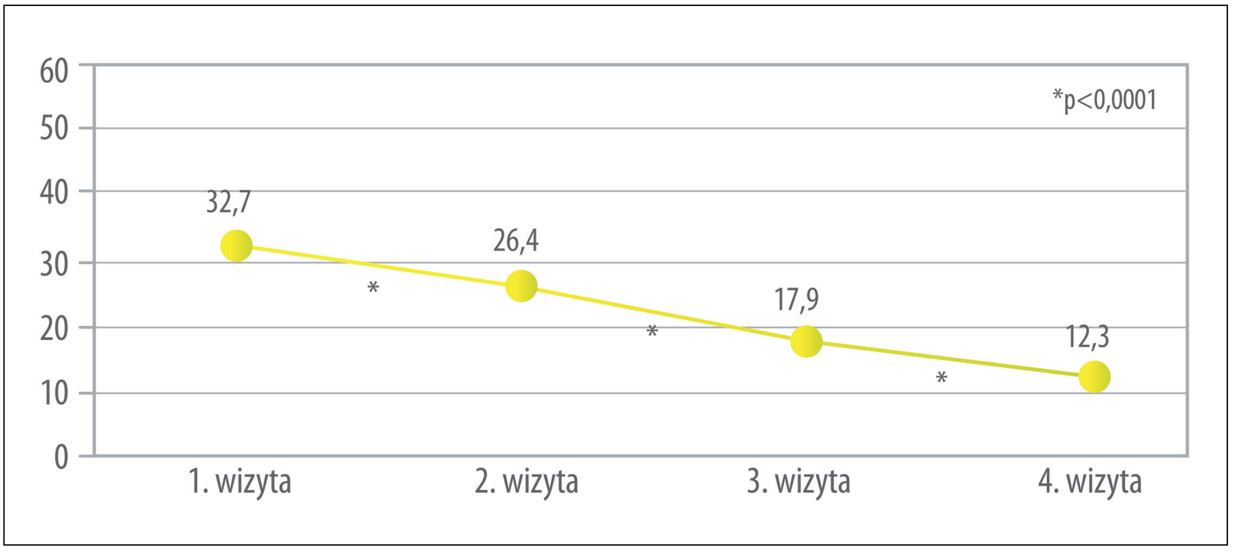
Do 2020 r. depresja będzie stanowić w rozwijającym się świecie najczęściej występującą chorobę. W wielu przypadkach schorzenie to kończy się samobójstwem. Jest również przyczyną ogromnych strat i obciążeń na polu gospodarczym, socjalnym, edukacyjnym oraz dla systemu karnego i sądowego (2). Może być także powiązana z poważnymi przewlekłymi schorzeniami ciała, jakimi są m. in. choroby serca (podwyższone ciśnienie krwi, zawał, wylew krwi do mózgu itd.), cukrzyca, nowotwory oraz wiele innych (3).

Zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health and Clinical Excellence* w leczeniu depresji stosuje się przede wszystkim leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, tzw. SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*), do grupy których zalicza się również escitalopram (4).

Depresję opisuje się jako splot różnych objawów, co powoduje trudności w jej zdiagnozowaniu. W rozpoznaniu i diagnozie choroby pomagają dwa systemy klasyfikujące – wykorzystywana w Europie Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób 10 (ICD-10) oraz amerykański Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Chorób Psychicznych IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV). W przypadku diagnozowania depresji z wykorzystaniem ICD-10 poważne objawy choroby muszą trwać co najmniej dwa tygodnie (5,6).

Metody

W 2011 r. zakończono nieinterwencyjne badanie polegające na obserwacji bezpieczeństwa stosowania i skuteczności escitalopramu (Elicea®) w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych. W badaniach wzięli udział pacjenci obu płci w wieku powyżej 18 lat, cierpiący na depresję i/lub zaburzenia lękowe zdiagnozowane na podstawie kryteriów ICD-10. Do projektu nie zostali włączeni chorzy wrażliwi na escitalopram, osoby przyjmujące inhibitory MAO (inhibitory monoaminooksydazy), jak również kobiety w ciąży i matki karmiące. Obserwacja pacjentów trwała dwa miesiące, w trakcie których wyznaczono cztery wizyty (pierwsza wizyta oraz wizyty kontrolne po 2, 4 i 8 tygodniach).



Rycina 1. Poprawa oceny nasilenia choroby w skali Becka (ang. *Beck Depression Inventory-II*, BDI-II). P - poziom istotności statystycznej

Wyniki

W badaniach wzięło udział 389 pacjentów obu płci. Średnia wieku uczestników wynosiła 52 ± 14,3 roku. Wśród nich było 23% mężczyzn i 76% kobiet, a w przypadku 1% chorych wystąpił brak danych. U większości osób (64%) zdiagnozowano depresję, mniejszy odsetek (15%) cierpiał na zaburzenia lękowe, u pozostałych (19%) rozpoznano występowanie obu jednostek chorobowych jednocześnie.

Średnia początkowa dawka escitalopramu wynosiła przy pierwszej wizycie 9,1 mg, przy drugiej 10,6 mg, przy trzeciej 11,3 mg, zaś podczas ostatniej (czwartej) wizyty – 11,6 mg. Maksymalna dawka wynosiła 30 mg. Większość chorych od rozpoczęcia do końca leczenia otrzymywała dawkę 10 mg. Przed rozpoczęciem uczestnictwa w badaniach 83% chorych nie było wcześniej leczonych, zaś 17% przyjmowało już leki antydepresyjne lub przeciwlękowe.

W celu oceny stopnia nasilenia depresji wykorzystano tzw. skalę Becka II (*Beck Depression Inventory-II*, BDI-II) oraz skalę ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenia choroby (*Clinical Global Impression rating scale – Severity*, CGI-S). Do oceny stopnia poprawy stanu zdrowia użyto skali ogólnego wrażenia klinicznego – poprawy (*Clinical Global Impression rating scale – Improvement,* CGI-I).

Stopień nasilenia choroby oceniano przy użyciu skali BDI-II. Średnia wartość BDI-II wynosiła: przy pierwszej wizycie 32,7; przy drugiej 26,4; przy trzeciej 17,9; po ośmiu tygodniach leczenia, czyli przy czwartej wizycie – 12,3. Całkowita wartość poprawy wynosiła w trakcie leczenia 20,4. Relatywnie więc BDI-II pomiędzy pierwszą a czwartą wizytą polepszyła się o 62,4%. Poprawa w skali BDI-II była statystycznie istotna w trakcie wszystkich wizyt kontrolnych. Dane dotyczące poprawy oceny nasilenia choroby przedstawiono graficznie na rycinie 1.

Ocena nasilenia choroby (CGI-S) została przeprowadzona przy udziale 351 chorych.

Skala CGI-S z wartością od 1 (brak choroby) do 7 (bardzo ciężko chory) przedstawia stopień odczuwania choroby przez pacjenta. Odczuwanie symptomów według CGI-S zostało w trakcie pierwszej wizyty ocenione średnio na 4,5; w trakcie drugiej na 3,9; trzeciej 3,0; czwartej 2,2. Całkowita wartość poprawy między pierwszą a czwartą wizytą wynosiła 2,3. Relatywnie ocena w skali CGI-S pomiędzy pierwszą a czwartą wizytą wzrosła o 51%. Na końcu badania 63% uczestników, u których nastąpiła poprawa zdrowia, znajdowało się na granicy choroby lub pozostawało bez jej objawów, 1% pacjentów był ciężko lub bardzo ciężko chory. Dane na temat nasilenia choroby według skali CGI-S przedstawiono graficznie na rycinie 2.

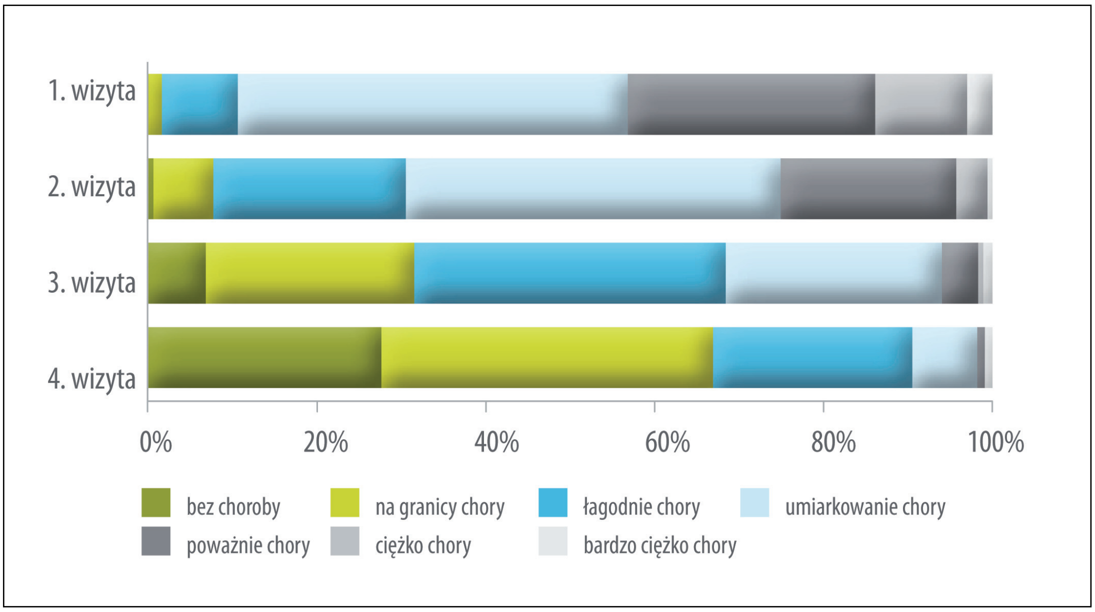
Ocena klinicznej skuteczności (CGI-I) leku Elicea® została przeprowadzona na 296 pacjentach (94,9% chorych uczestniczących w badaniu nieinterwencyjnym). Po zakończeniu badania w przypadku 95% pacjentów zauważono poprawę (wyraźną lub średnią). Dane dotyczące klinicznej skuteczności leku Elicea® w skali CGI-I zostały graficznie przedstawione na rycinie 3.

Terapię towarzyszącą zastosowano u 56,3% chorych, w przeważającej części przypadków podawano alprazolam. W trakcie pierwszej wizyty alprazolam podawano 15,7% chorych, podczas drugiej 12,9%, trzeciej 9,5%, a podczas czwartej 5,1%.

Analiza tolerancji leku Elicea® pokazuje, że 89,3% spośród 373 chorych nie odczuwało objawów niepożądanych. U 39 osób, co stanowiło 10,7%, pojawiły się działania niepożądane.

Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ocenione jako powiązane przyczynowo z przyjmowaniem escitalopramu podczas czwartej wizyty wynosił 1,1%. Trzy najczęstsze objawy to: nudności (4,1%), bóle głowy (2,1%) oraz bezsenność (0,8%). Czterech pacjentów (1,1%) przerwało leczenie, co było spowodowane pojawieniem się działań niepożądanych. Na rycinie 4 przedstawiono dane dotyczące częstotliwości występowania działań niepożądanych, które pojawiły się w trakcie trwania badania, biorąc pod uwagę stopień nasilenia i powiązanie przyczynowe.

Ogólna kliniczna skuteczność leku Elicea® została oceniona na podstawie odczuć pacjentów (liczba uczestni-



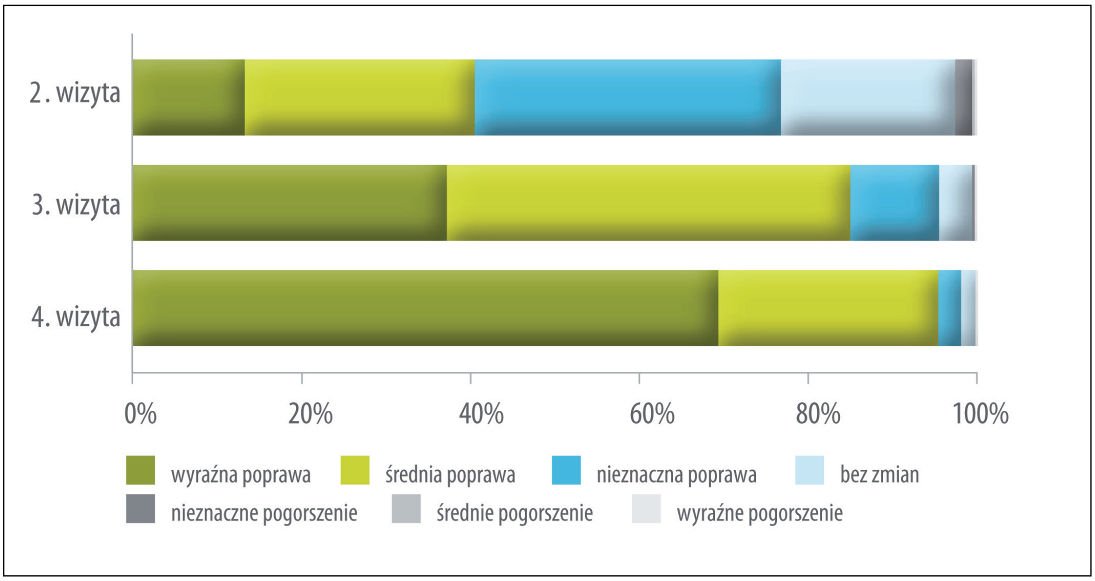
Rycina 2. Stopień zaawansowania choroby według skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impression rating scale - Severity*, CGI-S).

ków wynosiła 357) oraz lekarzy (liczba uczestników – 363). Po zakończeniu doświadczenia kliniczną skuteczność leku Elicea® jako doskonałą opisało 63% pacjentów i 69% lekarzy, za dobrą uznało ją 32% chorych i 27% lekarzy, a jako niezadowalającą określiło ją 5% chorych oraz 4% lekarzy. Dane dotyczące ogólnej klinicznej skuteczności leku Elicea® przedstawiono na rycinach 5 i 6.

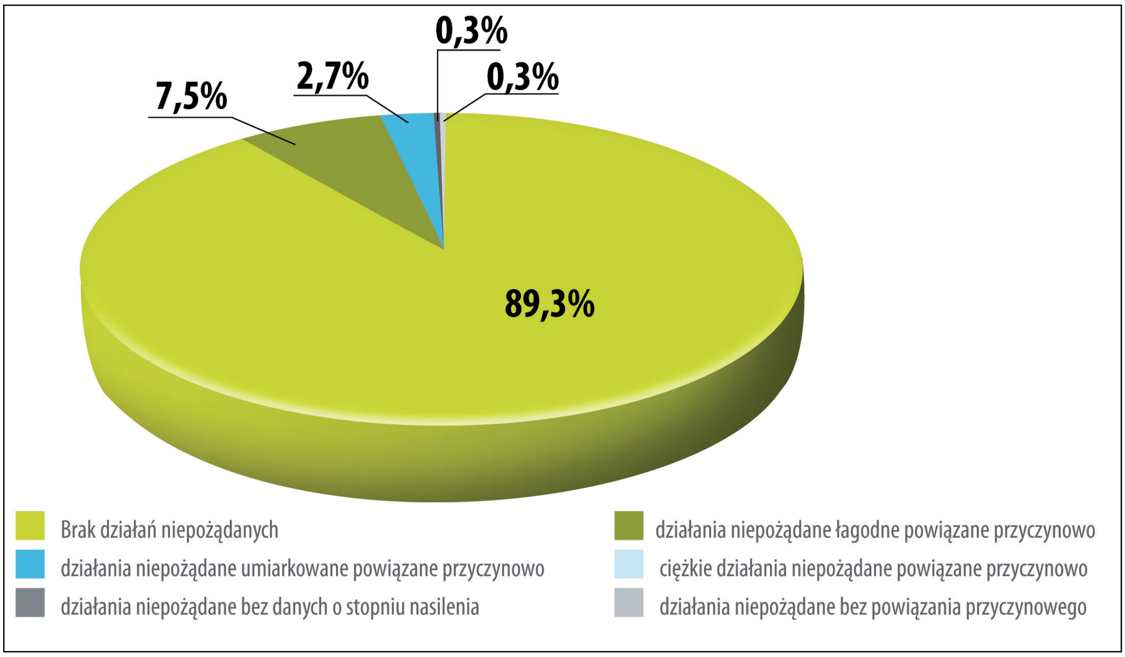
Wnioski

Wyniki badania nieinterwencyjnego potwierdzają kliniczną skuteczność leku Elicea®, na co wskazuje skala ogólnego wrażenia klinicznego poprawy (CGI-I) oraz wyniki w skalach BDI-II i CGI-S. Najczęściej stosowana dawka leku Elicea® wynosiła 10 mg, co oznacza, że dla większości pacjentów była to dawka wystarczająca od rozpoczęcia do momentu zakończenia leczenia. Bezpieczeństwo stosowania leku Elicea® zostało ocenione na podstawie przyczynowo powiązanych działań niepożądanych, co wykazało, że u prawie 90% leczonych działania te nie wystąpiły. Z powodu przeciwlękowego działania escitalopramu liczba chorych przyjmujących równocześnie alprazolam zmniejszała się wraz z kolejnymi wizytami (7-9).

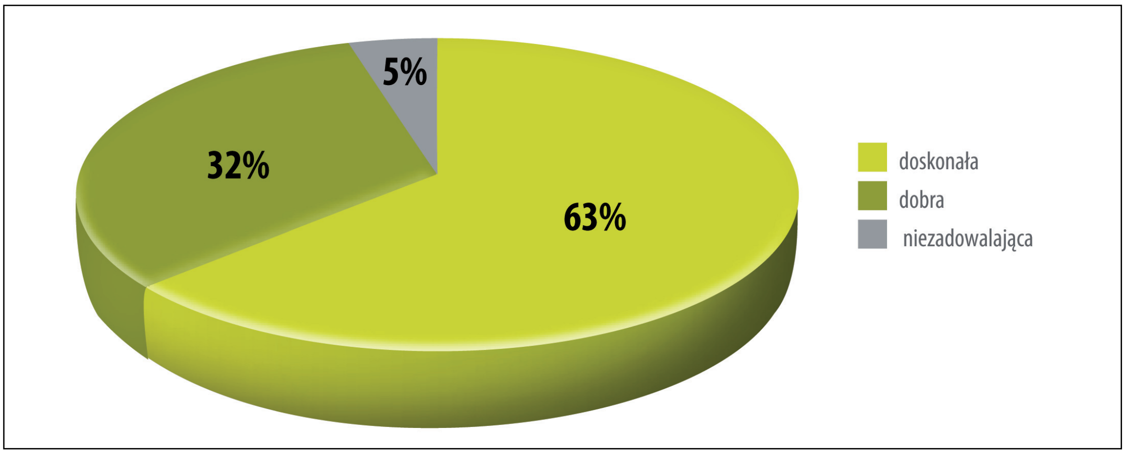
Wyniki w skali CGI-I, BDI-II i CGI-S, a także ilość działań niepożądanych są porównywalne z wynikami badań międzynarodowych, na podstawie czego możemy wywnioskować, że Elicea® jest skutecznym i bezpiecznym lekiem antydepresyjnym, odpowiednim do leczenia pacjentów chorujących na depresję i zaburzenia lękowe (10,11).



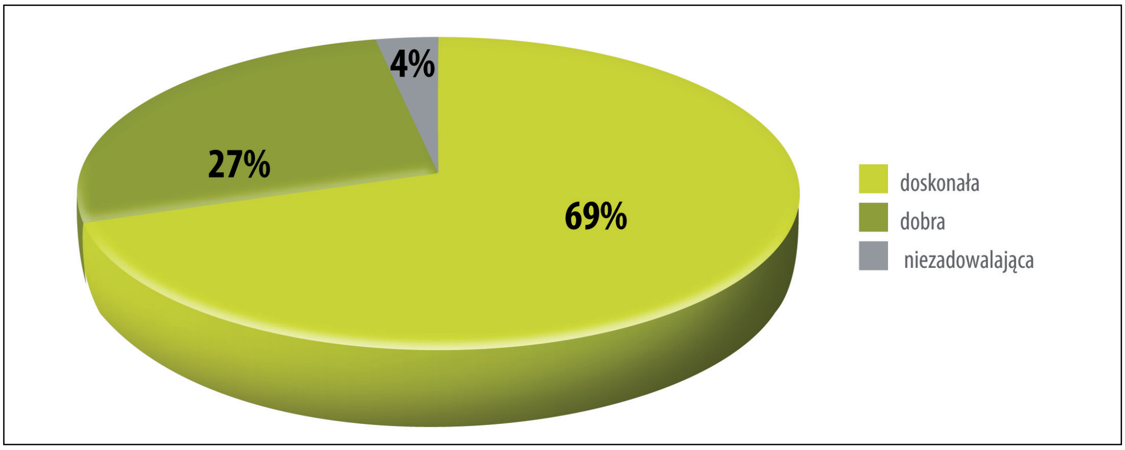
Rycina 3. Kliniczna skuteczność według skali ogólnego wrażenia klinicznego poprawy (ang. *Clinical Global Impression rating scale - Improvement*, CGI-I).



Rycina 4. Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia escitalopramem



Rucina 5. Ogólna kliniczna skuteczność (pacjenci)



Rycina 6. Ogólna kliniczna skuteczność (lekarze)

Piśmennictwo:

1. Kores Plesničar B.: Epidemiologija, etiologija, klinična slika in diagnostika depresije. Farm Vest 2006, 57 (4): 241-244. (Epidemiologia, etiologia, kliniczny obraz i diagnozowanie depresji)

2. Bajt M., Gabrijelčič Blenkuš M., Jeriček Klanšček H. i wsp.: Duševno zdravje v Sloveniji. Ljubljana, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2009. (Zdrowie psychiczne w Słowenii. Lublana, Instytut Ochrony Zdrowia Republiki Słowenii)

3. World Health Organization: Investing in mental health [internet]. Geneva, World Health Organization, 2003 [dostęp 12.03.2012]: http://www.who.int/mental_health/en/investing_in_mnh_final.pdf

4. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE Clinical Guideline 23 – Depression (The treatment and management of depression in adults) [internet]. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009 [dostęp 29.02.2012]: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf

5. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD 10. Bern, Gottingen, Toronto, Verlag Hans Huber, 1991.

6. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

7. Burke W.J., Gergel I., Bose A.: Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2002, 63 (4): 331-336.

8. Kapš P., Zupanc N.: Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti escitaloprama (Ecytara® v zdravljenju depresije in anksioznih motenj. (Post-Authorization Safety and Efficacy Study of Escitalopram (Ecytara® in the Treatment of Depression and Anxiety Disorders). MED RAZGL 2012, 51: 229-234*

9. Smrekar J.: Poročilo o statistični analizi: Ne-intervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti escitaloprama (Ecytara®) v zdravljenju depresije in anksioznih motenj. Data on File, Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, 2011. (Sprawozdanie z analizy statystycznej: nieinterwencyjne badania bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności escitalopramu (Ecytara®) w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych)

10. Wade A., Michael Lemming O., Bang Hedegaard K.: Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psycopharmacol 2002, 17 (3): 95-102.

11. Pae C.U., Masand P.S., Peindl K. i wsp.: An open-label, rater-blinded, flexible-dose, 8-week trial of escitalopram in patients with major depressive disorder with atypical features. Prim Care Compan J Clin Psychiatry 2008, 10: 205-210.

* Produkowany przez firmę KRKA escitalopram w Słowenii nosi nazwę handlową Ecytara, a w Polsce - Elicea

Czy potrzebujemy pięciu inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny?

Do we need 5 SSRI's?

Summary

The presence of escitalopram suggest, that better is not an enemy of good. Results of studies show us high efficacy and tolerability. Among strict therapeutic indications there are depressions and anxiety states. Cost-effectiveness evaluation estimates escitalopram as more effective and cost saving compared to other antidepressants.

Keywords: escitalopram, efficacy, tolerability.
Słowa kluczowe: escitalopram, efektywność, tolerancja.

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Parnowski
II Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Parnowski

Depresja jest nie tylko problemem medycznym, ale także społecznym. Częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem oraz obecnością chorób somatycznych i neurologicznych. Nic więc dziwnego, że poszukuje się ciągle nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Rynek leków przeciwdepresyjnych jest bardzo duży i przynosi coraz większe zyski. W 2008 r. 30% kosztów ponoszonych w związku z leczeniem depresji wiązało się ze sprzedażą leków (80 mld USD) (1). Jednocześnie brakuje nowych propozycji terapeutycznych, a na rynku ciągle dominują leki wpływające głównie na neuroprzekaźnictwo monoamin. Wyniki badań nad działaniem przyczynowym są – niestety – niepełne, a często też niespójne. Wśród leków o udowodnionej efektywności najczęściej wymienia się inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Ich popularność (i sprzedaż) jest związana z gromadzeniem wyników kolejnych badań, potwierdzających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność, ale również dzięki chwytliwym hasłom reklamowym („pigułka szczęścia" „lek na nieśmiałość") i zabiegom firm farmaceutycznych. Do najczęściej sprzedawanych leków w 2011 r. w USA należały: citalopram, sertralina, fluoksetyna i escitalopram (IMT.H, 2011). Grupa tych leków, obecna na rynku od 1978 r., szybko zyskała uznanie lekarzy z powodu bezpieczeństwa stosowania (1 lub 2 razy dziennie, znacząco niższe ryzyko zgonu po przedawkowaniu w porównaniu z wcześniej stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi), a także z powodu mniejszej liczby uciążliwych objawów niepożądanych.

Wskazania do stosowania

Wśród różnych koncepcji dotyczących patomechanizmów depresji, serotonina już od lat 50. ubiegłego wieku skupiała największe zainteresowanie. Page w przeglądzie piśmiennictwa z 1958 r. wyliczył, że ukazało się 529 artykułów związanych z wpływem serotoniny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), jednak stwierdził, że „chociaż serotonina z pewnością jest istotną częścią prawidłowego funkcjonowania mózgu, nie jest wiadome na czym to funkcjonowanie polega". W przeglądzie piśmiennictwa PubMed z roku 2012 znaleźć można 928 artykułów dotyczących serotoniny i jej roli w funkcjonowaniu człowieka. Nic więc dziwnego, że pierwotne wskazania do stosowania kolejnych leków z grupy SSRI szybko ulegały poszerzeniu. Leki te zaczęły być wykorzystywane nie tylko w chorobie afektywnej jednobiegunowej i zespołach depresyjnych występujących w chorobach somatycznych (depresje po zawale mięśnia serca, w niewydolności krążenia, cukrzycy) i OUN (depresje w otępieniach, chorobie Parkinsona), ale również u młodzieży, osób starszych, w zespołach lękowych, patologicznym hazardzie, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych.

Ostatnim lekiem z grupy SSRI, który pojawił się na rynku, jest escitalopram, racemiczna odmiana citalopramu (S-enancjomer), która – zgodnie z wynikami badań podstawowych – powinna działać szybciej i silniej, z lepszą tolerancją niż citalopram (2).

W ostatnich latach badania naturalistyczne wykazały pozytywny wpływ escitalopramu na możliwość powrotu chorych do pracy (38%), poprawę życia społecznego (41%) i rodzinnego (37%) (3). Stwierdzono także dobrą tolerancję leku, co wykazano w badaniach nad depresją u młodzieży (brak nasilenia myśli samobójczych przy poprawie stanu psychicznego) (4) i w grupie osób starszych (po 65. r.ż.) (5). Przeprowadzane badania głównie koncentrowały się na typowych wskazaniach do stosowania innych leków serotoninergicznych: w depresjach współwystępujących z otępieniem (6), w patologicznym hazardzie (7) lub zespołach lękowych. Porównanie działania escitalopramu w dawce 10-20 mg/dobę w dużych grupach badanych (do 4000) z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (citalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna) w napadach paniki, zespole lęku uogólnionego, fobiach społecznych, zaburzeniach obsesyjno- ulsywnych wykazało podobną efektywność, lecz lepszą tolerancję. Czas wymagany do uzyskania poprawy (podobnie jak w wypadku innych leków) był dłuższy niż w leczeniu depresji i wynosił ok. 6 miesięcy. Stwierdzono też, że escitalopram działa szybciej niż citalopram (8,9).

Porównanie efektywności i tolerancji escitalopramu z innymi lekami

Badania porównujące efektywność i tolerancję escitalopramu potwierdziły, że jest to lek pierwszego rzutu w leczeniu zespołów depresyjnych. W licznych badaniach escitalopram porównywano z prawie wszystkimi lekami przeciwdepresyjnymi (nortryptyliną, duloksetyną, wenlafaksyną, deswenlafaksyną, bupropionem, mirtazapiną, citalopramem, fluoksetyną, fluwoksaminą, nefazodonem, paroksetyną, sertraliną i trazodonem) w monoterapii i terapii skojarzonej (10-15).

W badaniach wykazano większą efektywność escitalopramu (np. reakcja na escitalopram 67,1%, a na duloksetynę 53,2%), większy odsetek popraw (73% po escitalopramie i 44% po wenlafaksynie) oraz częstsze występowanie remisji (62 % po escitalopramie i 41% po wenlafaksynie i duloksetynie). Profil objawów niepożądanych był podobny, lecz objawy po escitalopramie występowały rzadziej niż po innych lekach (nudności, wymioty, biegunka, zwiększenie masy ciała). Częstość występowania dysfunkcji seksualnych po escitalopramie była podobna do porównywanych leków z wyjątkiem bupropionu, po którym objawy te występowały rzadko.

Czy wprowadzenie escitalopramu to postęp?

Podstawowe pytanie, jakie musi się pojawić, to czy wprowadzenie escitalopramu było postępem w terapii zaburzeń afektywnych. Na rynku był już obecny citalopram, który w licznych badaniach od lat 90. wykazywał wyraźną efektywność i bezpieczeństwo. W ostatnim przeglądzie bazy danych Cochrane (16) dokonano analizy efektywności i tolerancji citalopramu w randomizowanych badaniach depresji, porównując go z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. W analizie uwzględniono 37 badań, w których stosowano trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI, mirtazapinę, wenlafaksynę, reboksetynę i leki „niekonwencjonalne" (Hypericum). Stwierdzono znaczące różnice pomiędzy efektywnością i tolerancją citalopramu a innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Jednak w porównaniu citalopramu z escitalopramem wykazano lepszą tolerancję i odpowiedź na leczenie escitalopramem. Wynik analizy potwierdził wcześniejsze wyniki porównań citalopramu z escitalopramem, w których uzyskano dane o lepszej efektywności i tolerancji tego drugiego. W prospektywnym randomizowanym badaniu Yevtushenko i wsp. (17), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepą w czasie 6 tygodni, w grupie 330 chorych z chorobą afektywną jednobiegunową, stwierdzili wyższy odsetek popraw stanu psychicznego (95,4% vs 83,3%) i remisji (89,8% vs 50,9%) po stosowaniu escitalopramu 10 mg/dobę, w porównaniu z 20 mg/dobę citalopramu. Rzadziej też występowały nudności i bóle głowy. Dane te potwierdzają koncepcję blokowania miejsc allosterycznych transportera wychwytu zwrotnego serotoniny przez – obecny w citalopramie – enancjomer R, który uniemożliwia działanie S-enancjomeru (2).

Dyskusja dotycząca escitalopramu toczy się nadal. W metaanalizie Trkulji (18) opartej na 20 randomizowanych badaniach porównujących citalopram z escitalopramem, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy stanu psychicznego po okresie dłuższym niż 6 tygodni.

Farmakoekonomika

We współczesnych analizach dotyczących stosowania leków, poza tradycyjnym podejściem uwzględniającym ocenę bezpieczeństwa stosowania i efektywności leku, uwzględnia się również koszt stosowanej terapii. W analizie relacji kosztów leczenia do efektywności działania leków ważny jest nie tylko zysk medyczny (poprawa stanu psychicznego lub remisja), ale i wiele zmiennych, często związanych z funkcjonowaniem człowieka w czasie leczenia i po jego zakończeniu (stopień inwalidyzacji, nieobecność w pracy, jakość życia, długość hospitalizacji, długość zwolnień lekarskich itp.). Przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne porównujące escitalopram z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (duloksetyna, wenlafaksyna ER, citalopram, sertralina, fluoksetyna) wykazały, że wyższa efektywność terapeutyczna przekłada się na krótszy czas zwolnień lekarskich, szybszy powrót do pracy oraz lepszą jakość życia. Analizy wykonane w Szwecji, Danii i Wielkiej Brytanii wykazały, że różnica kosztów leczenia innymi lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu z escitalopramem jest wyższa o ok. 40% (19-21).

W liczbach bezwzględnych koszt ten wynosi w ciągu miesiąca np. 188 funtów – w czasie stosowania escitalopramu i 334 funty – w czasie stosowania duloksetyny (Wielka Brytania) (22), a różnica kosztów leczenia w Danii escitalopram/wenlafaksyna XR – 263 euro, zaś escitalopram/citalopram – 1992 euro (23).

Podsumowanie

Jak wynika z powyższych danych 6. miejsce escitalopramu w sprzedaży leków przeciwdepresyjnych w ubiegłym roku (23 707 000 recept) w USA jest potwierdzeniem efektywności działania leku. Do takich badań, potwierdzających wartość leku, należy badanie Kapš i Zupanc opublikowane w tym numerze „Terapii". Jego wyniki są zgodne z wynikami większości innych badań, gdzie uzyskiwano poprawę stanu psychicznego u 85-95% chorych, a częstość objawów niepożądanych wynosiła 4-10%. Jak wynika z załączonego badania (a także innych) fakt, iż niska dawka escitalopramu jest efektywna terapeutycznie, w znaczący sposób wpływa na całkowity koszt terapii.

Piśmiennictwo:

1. Ioannidis J.P.A.: Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? Philos Ethics Humanit Med 2008, 3: 14-22.

2. Kasper S., Sacher J., Klein N. i wsp.: Differences in the dynamics of serotonin reuptake transporter occupancy may explain superior clinical efficacy of escitalopram versus citalopram. Int Clin Psychopharmacol 2009, 24 (3): 119-125.

3. Stamouli S.S., Yfantis A., Lamboussis E. i wsp.: Escitalopram in clinical practice in Greece: treatment response and tolerability in depressed patients. Expert Opin Pharmacother 2009, 10 (6): 937-945.

4. Ahn J.H., Patkar A.A.: Escitalopram for the treatment of major depressive disorder in youth. Expert Opin Pharmacother 2011, 12 (14): 2235-2244.

5. Möller H.J., Schnitker J., Flürenbrock W.: Factors associated with response in depressed elderly outpatients treated with escitalopram in a naturalistic setting in Germany. Pharmacopsychiatry 2010, 43 (6): 210-215.

6. Rao V., Spiro J.R., Rosenberg P.B. i wsp.: An open-label study of escitalopram (Lexapro) for the treatment of 'Depression of Alzheimer's disease' (dAD). Int J Geriatr Psychiatry 2006, 21 (3): 273-274.

7. Black D.W., Shaw M., Forbush K.T. i wsp.: An open-label trial of escitalopram in the treatment of pathological gambling. Clin Neuropharmacol 2007, 30 (4): 206-212.

8. Baldwin D.S., Reines E.H., Guiton C. i wsp.: Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. Ann Pharmacother 2007, 41 (10): 1583-1592.

9. Pelissolo A.: Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review. Encephale 2008, 34 (4): 400-408.

10. Lam R.W., Andersen H.F., Wade A.G.: Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials. Int Clin Psychopharmacol 2008, 23 (4): 181-187.

11. Lam R.W., Lönn S.L., Despiégel N.: Escitalopram versus serotonin noradrenaline reuptake inhibitors as second step treatment for patients with major depressive disorder: a pooled analysis. Int Clin Psychopharmacol 2010, 25 (4): 199-203.

12. Pierò A., Locati E.: An open, non-randomised comparison of escitalopram and duloxetine for the treatment of subjects with Generalized Anxiety Disorder. Hum Psychopharmacol 2011 Feb 9. Doi: 10.1002/hup.1172. [Epub ahead of print]

13. Davis L.L., Pilkinton P., Wisniewski S.R. i wsp.: Effect of concurrent substance use disorder on the effectiveness of single and combination antidepressant medications for the treatment of major depression: an exploratory analysis of a single-blind randomized trial. Depress Anxiety 2012, 29 (2): 111-122.

14. Power R.A., Muthén B., Henigsberg N. i wsp.: Non-random dropout and the relative efficacy of escitalopram and nortriptyline in†treating major depressive disorder. J Psychiatr Res 2012, 6. [Epub ahead of print]

15. Gartlehner G., Hansen R.A., Morgan L.C. i wsp.: Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Value Health 2012, 15 (2): 231-239.

16. Cipriani A., Purgato M., Furukawa T.A. i wsp.: Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2012, 7: CD006534.

17. Yevtushenko V.Y., Belous A.I., Yevtushenko Y.G. i wsp.: Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. Clin Ther 2007, 29 (11): 2319-2332.

18. Trkulja V.: Is escitalopram really relevantly superior to citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials. Croat Med J 2010, 51 (1): 61-73.

19. Croom K.F., Plosker G.L.: Escitalopram: a pharmacoeconomic review of its use in depression. Pharmacoeconomics 2003, 21 (16): 1185-1209.

20. Nordström G., Danchenko N., Despiegel N. i wsp.: Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder. Value Health 2012, 15 (2): 231-239.

21. Pan Y.J., Knapp M., McCrone P.: Cost-effectiveness comparisons between antidepressant treatments in depression: Evidence from database analyses and prospective studies. J Affect Disord 2012, 139 (2): 113-125.

22. Wade A.G., Fernández J.L., François C.: Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmacoeconomic comparison using UK cost data. Pharmacoeconomics 2008, 26 (11): 969-981.

23. Nuijten M.J., Brignone M., Marteau F.: Cost-effectiveness of escitalopram in major depressive disorder in the dutch health care setting. Clin Ther 2012, 34 (6): 1364-1378.

PEŁNA CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ELICEA®

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Elicea, 5 mg, tabletki powlekane. Elicea, 10 mg, tabletki powlekane. Elicea, 20 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** 5 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg escytalopramu (*Escitalopramum*), co odpowiada 6,39 mg szczawianu escytalopramu. 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg escytalopramu (*Escitalopramum*), co odpowiada 12,78 mg szczawianu escytalopramu. 20 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg escytalopramu (*Escitalopramum*), co odpowiada 25,56 mg szczawianu escytalopramu. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** 5 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 51,3 mg laktozy. 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 102,6 mg laktozy. 20 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 205,3 mg laktozy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletka powlekana. Opis tabletki: 5 mg: Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach. 10 mg i 20 mg: Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE 4.1 Wskazania do stosowania** Leczenie dużych epizodów depresyjnych. Leczenie zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii. Leczenie fobii społecznej. Leczenie zespołu lęku uogólnionego. Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania** Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg. Produkt leczniczy Elicea podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Duże epizody depresyjne Zwykle dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę. Zazwyczaj, działanie przeciwdepresyjne zostaje uzyskane w ciągu 2-4 tygodni. W celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie, zalecane jest stosowanie produktu leczniczego przynajmniej przez 6 miesięcy po ustąpieniu objawów. Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii W pierwszym tygodniu leczenia zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę. Maksymalną skuteczność osiąga się po około 3 miesiącach stosowania produktu. Leczenie trwa kilka miesięcy. Fobia społeczna Zwykle dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj, objawy ustępują po 2-4 tygodniach leczenia. W toku leczenia dawka może być zmniejszona do 5 mg lub zwiększona do dawki maksymalnej 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Fobia społeczna jest zaburzeniem o przebiegu przewlekłym, zalecane jest kontynuowanie leczenia przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminowa terapia pacjentów 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 funkcjonowanie zawodowe i społeczne pacjenta. Nie przeprowadzono oceny pozycji omawianego leczenia w odniesieniu do poznawczej terapii behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego. Zespół lęku uogólnionego 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 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). Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZOK) Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę. ZOK 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). Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) Dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Nie badano skuteczności escytalopramu w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku. Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat) Produktu leczniczy Elicea 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 dawkowania. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2). Zaburzenia czynności wątroby W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas dostosowywania dawkowania (patrz punkt 5.2). Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem 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 z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia Należy unikać nagłego odstawienia produktu. Podczas kończenia leczenia escytalopramem dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1 - 2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia produktu leczniczego, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób. **4.3 Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję pomocniczą lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6. Jednoczesne leczenie nieselektywnymi, *nieodwracalnymi* inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitorami MAO) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego, objawiającego się pobudzeniem, drżeniem i hipertermią, etc. (patrz punkt 4.5). Jednoczesne leczenie escytalopramem oraz *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemid) lub *odwracalnymi nieselektywnymi* inhibitorami MAO, jak linezolid, jest przeciwwskazane z powodu ryzyka zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5). Escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów ze zdiagnozowanym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Stosowanie escytalopramu jest przeciwwskazane z lekami, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5). **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors). Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat Produktu leczniczego Elicea nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku badań 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, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie występują u niego skłonności samobójcze. Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania Lęk paradoksalny U niektórych pacjentów z zespołem lęku napadowego w początkowym okresie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi może nastąpić nasilenie objawów lękowych. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowanego leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2). Napady drgawkowe Stosowanie escytalpramu należy przerwać jeśli u pacjenta po raz pierwszy wystąpią drgawki lub nastąpi zwiększenie częstości napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną padaczką) . U pacjentów z niekontrolowaną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą. Mania Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z manią i (lub) hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpi faza maniakalna. Cukrzyca U cukrzycę pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może zaistnieć konieczność dostosowania dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących. Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego Depresja związana jest z podwyższonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do czasu osiągnięcia znaczącej poprawy. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub dłużej, pacjentów należy dokładnie obserwować do czasu jej wystąpienia. Powszechne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie powrotu do zdrowia. Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się escytalopram, również mogą wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi 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 po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, w szczególności z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza. Akatyzja/niepokój psychoruchowy Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwanym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy. Hiponatremia W rzadkich przypadkach informowano o występowaniu hiponatremii podczas leczenia lekami z grupy SSRI. Hiponatremia jest zapewne spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i na ogół ustępuje po odstawieniu produktu leczniczego. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku lub pacjentów z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych lekami, 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 lekami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza wtedy, jeśli równocześnie stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidynę oraz dipirydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skłonnością do krwawień. Leczenie elektrowstrząsami Doświadczenia kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami są ograniczone, i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności. Zespół serotoninowy Należy zachować ostrożność stosując escytalopram w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan. W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Na wystąpienie tego zespołu może wskazywać jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe. Ziele dziurawca Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i leków roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, zwłaszcza jeśli nagle przerwano stosowanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu produktu wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo. Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i wielkość dawki oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu leczniczego, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). W przypadku odstawiania produktu leczniczego zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz „Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia", 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 Wykazano, że escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowej, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, szczególnie u kobiet z hipokaliemią lub z istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1). Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaczną bradykardią oraz u pacjentów z niedawno przebytym ostrym zawałem mięśnia sercowego lub niewyrównaną niewydolnością serca. Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych arytmii i powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem. W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą serca, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie badania EKG. Jeśli podczas leczenia escytalopramem wystąpią objawy zaburzeń rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG. Produkt leczniczy Elicea zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji Interakcje farmakodynamiczne** Przeciwwskazane leczenie 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 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 nieselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę. *Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)* Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie jest zalecane stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z inhibitoremi MAO-A, takimi jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając najmniejszą zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną. *Odwracalny nieselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)* Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany, jeśli pacjent jest leczony escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, leki należy stosować w najmniejszych zalecanych dawkach i podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną pacjenta (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 zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z mieszaniną racemiczną cytalopramu było bezpieczne. *Wydłużenie odstępu QT* Nie prowadzono badań farmakodynamiki i farmakokinetyki escytalopramu podawanego w skojarzeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można zatem wykluczyć addycyjnego działania escytalopramu z tymi lekami. Z tego względu, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu oraz leków wydłużających odstęp QT, takich jak leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksifloksacyna, erytromycyna iv., leki przeciwmalaryczne, głównie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna). Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności: *Leki serotoninergiczne* Podawanie w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego. *Leki obniżające próg drgawkowy* Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy [np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem]. *Lit, tryptofan* Informowano o nasileniu działania w przypadkach stosowania leków z grupy SSRI w skojarzeniu z litem lub tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność podejmując skojarzone leczenie lekami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami. *Ziele dziurawca* Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). *Krwotoki* Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. W czasie wprowadzania leczenia escytalopramem lub jego kończenia u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać skłonność do występowania krwawień (patrz punkt 4.4). *Alkohol* Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, spożywanie alkoholu podczas leczenia escytalopramem nie jest zalecane. **Interakcje farmakokinetyczne** Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również brać udział w metabolizowaniu escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6. Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C9) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania escytalopramu i cymetydyny. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Konieczne może być zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie obserwacji 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 mały indeks terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektórymi lekami działającymi na OUN, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawkowania. 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 reprodukcję, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano szkodliwe działanie na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Elicea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści. Noworodka należy obserwować, jeśli kobieta kontynuuje stosowanie produktu Elicea w późniejszym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego. Po stosowaniu przez kobietę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszych okresach ciąży, u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania ciepłoty ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenie mięśniowe, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotoninergicznego lub objawów z odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się bezpośrednio lub wkrótce po porodzie (<24 h). Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) podczas ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż wobec 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż w populacji ogólnej. Karmienie piersią Przypuszcza się, że escytalopram przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia. **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn** Chociaż wykazano, że escytalopram nie zaburza sprawności intelektualnej ani psychofizycznej, jednak wszelkie psychoaktywne leki mogą zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wpływu produktu na zdolność prowadzenia samochodu oraz obsługiwania 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. Znane reakcje niepożądane na leki z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu escytalopramu do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania. Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano ich względem placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do ≤ 1/100), rzadko (≥1/10 000 do ≤1/1000), bardzo rzadko (≤1/10 000) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznane	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt[2]
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój, nietypowe sny; kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego; kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady lęku panicznego, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze[1]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bezsenność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, akatyzja/niepokój psychoruchowy[2]
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznane	Arytmia komorowa, w tym *torsade de pointes*
Zaburzenia naczyń	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 ustanej
	Niezbyt często	Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nasilone pocenie
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Wylew krwawy podskórny, obrzęk naczynioruchowy
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 miesiączkowy
	Nieznana	Mlekotok; mężczyźni: priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, gorączka
	Niezbyt często	obrzęk

[1] Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas stosowania lub krótko po odstawieniu escytalopramu (parz punkt 4.4). [2] Te działania niepożądane zgłaszano dla leków z grupy SSRI. Wydłużenie odstępu QT Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz arytmii komorowej, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, szczególnie u kobiet z hipokaliemią lub z istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1). Działania niepożądane związane z grupa leków Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Objawy z odstawienia obserwowane po odstawieniu leku Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do objawów z odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają małe lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. W przypadku, gdy stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawiania produktu (patrz punkt 4.2 i 4.4). **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 małym nasileniu objawów lub niewystępowaniu objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do jednoczesnego przedawkowania innych leków. Przyjęte dawki od 400 mg do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały wystąpienia ciężkich objawów. Objawy Do objawów obserwowanych w zgłaszanych przypadkach przedawkowania escytalopramu zalicza się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności i (lub) wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiarowość rytmu serca) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i (lub) wodnej (hipokaliemia, hiponatremia). Leczenie Nie ma swoistej odtrutki. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka oraz podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu produktu. Zaleca się monitorowanie akcji serca i czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu. W przypadku przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT oraz u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG. **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE 5.1 Właściwości farmakodynamiczne** Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Kod ATC: N 06 AB 10 Mechanizm działania Escytalopram jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) o dużym powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się również z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny, ale powinowactwo jest 1000 razy mniejsze. Escytalopram nie ma powinowactwa do wielu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 i D_2, receptorów adrenergicznych α_1, α_2 i β, histaminowych H_1, muskarynowych cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych lub to powinowactwo jest niewielkie. Hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytalopramu. Działanie farmakodynamiczne W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG, które przeprowadzono u zdrowych osób, zmiana QTc od punktu wyjściowego (skorygowany wg wzoru Fridericia) wynosiła 4,3 ms (90% CI 2,2, 6,4) przy dawce 10 mg na dobę oraz 10,7 ms (90% CI 8,6, 12,8) przy dawce supraterapeutycznej 30 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9). Skuteczność kliniczna. *Duże epizody depresyjne* Escytalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, w ciągu początkowej 8-tygodniowej fazy otwartej, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub placebo, w czasie do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escytalopramu, czas do nawrotu choroby w ciągu następujących 36 tygodni był znacząco dłuższy, w stosunku do czasu u tych, którzy otrzymywali placebo. *Fobia społeczna* Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach oraz 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 escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg. *Zespół lęku uogólnionego* Escytalopram w dawkach 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech z czterech badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech badań o podobnym schemacie obejmujących 421 pacjentów leczonych escytalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo – odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane po 1 tygodniu. Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu 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 leczenie podczas 12 tygodniowego leczenia (faza otwarta). *Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne* W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Zapobieganie nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy zareagowali na escytalopram 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 Escytalopram wchłania się prawie całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia wartość T_{max} wynosi 4 godziny po wielokrotnym podaniu dawki). Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak mieszaniny racemicznej cytalopramu. Dystrybucja Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d,\beta}/F$) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc. Escytalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%. Metabolizm Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno substancja macierzysta jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Metabolizm 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 ($t_{½\,\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamiennie 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 z moczem. Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest po około tygodniu. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) osiągane są podczas podawania dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. 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 Pugha) 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 W przypadku podawania racemicznej mieszaniny cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 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 z udziałem 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 przedklinicznych, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zatem odnieść do escytalopramu. W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram powodowały szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Szkodliwe działanie na serce wydaje się mieć raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, które nie powodowały działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiąganych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoksycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego. Po długotrwałym stosowaniu escytalopramu i cytalopramu 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 produkt podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania produktu. 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 wpływu na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano w przypadku narażenia wyrażonego wartością AUC większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, podczas narażenia wyrażonego wartością AUC większego od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego **6. DANE FARMACEUTYCZNE 6.1 Wykaz substancji pomocniczych** *Rdzeń tabletki:* Laktoza jednowodna, Krospowidon, Powidon K 30, Celuloza mikrokrystaliczna, Skrobia żelowana kukurydziana, Magnezu stearynian *Otoczka tabletki:* Opadry White o składzie: Hypromeloza 6 cP, Tytanu dwutlenek (E 171), Laktoza jednowodna, Makrogol 3000, Triacetyna **6.2 Niezgodności farmaceutyczne** Nie dotyczy. **6.3 Okres ważności** 2 lata.**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania** Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania. **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania** Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku. Opakowania: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 200 tabletek powlekanych. Pojemnik z HDPE: 250 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania** Bez szczególnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** 5 mg: Pozwolenie nr 16154, 10 mg: Pozwolenie nr 16155, 20 mg: Pozwolenie nr 16156 **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA** 01.12.2009 r. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 04.07.2012. **PRODUKT KATEGOARII DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany na receptę, oznaczony symbolem "Rp".

Szczegółowe informacje dostępne na życzenie.

KRKA - POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, tel.: 22 573 75 00, faks: 22 573 75 64, e-mail: poland@krka.biz, www.krkapolska.pl
XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060, NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.

elicea®

5/10/20 mg
tabletki powlekane

escitalopram

Pewny krok w stronę światła

Elicea®- gwiazda
z własnym
badaniem
klinicznym (1)

Literatura: 1. Peter Kapš, Nina Zupanc, MED RAZGL 2012; 51: 229–234; Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti escitaloprama (Ecytara®) v zdravljenju depresije in anksioznih motenj. (Post-Authorization Safety and Efficacy Study of Escitalopram (Ecytara®) in the Treatment of Depression and Anxiety Disorders)

Pełna Charakterystyka Produktu Leczniczego znajduje się na poprzedniej stronie.

KRKA

Nasze nowatorstwo i wiedza służą zdrowiu. Zdecydowanie, wytrwałość i doświadczenie prowadzą nas do jednego celu - tworzenia skutecznych i bezpiecznych produktów o wysokiej jakości.