

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Servenon, 10 mg, tabletki powlekane
Servenon, 15 mg, tabletki powlekane
Servenon, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg escytalopramu (w postaci szczawianu).
Każda tabletką zawiera 15 mg escytalopramu (w postaci szczawianu).
Każda tabletką zawiera 20 mg escytalopramu (w postaci szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką).

Białe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem „E9CM” po jednej stronie i z linią podziału oraz wytłoczoną liczbą „10” po drugiej stronie (liczba po obu stronach linii podziału).

Białe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem „E9CM” po jednej stronie i z linią podziału oraz wytłoczoną liczbą „15” po drugiej stronie (liczba po obu stronach linii podziału).

Białe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem „E9CM” po jednej stronie i z linią podziału oraz wytłoczoną liczbą „20” po drugiej stronie (liczba po obu stronach linii podziału).

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów ciężkiej depresji.
Leczenie zaburzeń lękowych z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.
Leczenie lęku społecznego (fobii społecznej).
Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.
Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych większych niż 20 mg.

Escytalopram podaje się w pojedynczej dawce dobowej, może być przyjmowany w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Epizody ciężkiej depresji

Zazwyczaj stosowana dawka to 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Zwykle działanie przeciwdepresyjne pojawia się po upływie 2 do 4 tygodni leczenia. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przynajmniej przez 6 miesięcy, aby uzyskać utrwalenie odpowiedzi na leczenie.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii

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

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

Fobia społeczna

Zwykle stosowana dawka to 10 mg raz na dobę. Zwykle złagodzenie objawów uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Następnie, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zmniejszyć do 5 mg na dobę lub zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Fobia społeczna jest chorobą o przewlekłym przebiegu, a w celu utrwalenia odpowiedzi na terapię zaleca się leczenie przez 12 tygodni. Leczenie długotrwałe osób odpowiadających na leczenie badano przez 6 miesięcy i można je rozważać indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby. Korzyści z prowadzonego leczenia należy oceniać w regularnych odstępach czasu.

Fobia społeczna stanowi dobrze zdefiniowaną jednostkę chorobową i nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Leczenie farmakologiczne jest wskazane wyłącznie wtedy, gdy choroba znacząco zaburza aktywność zawodową i społeczną.

Nie przeprowadzono oceny pozycji leczenia farmakologicznego w odniesieniu do terapii poznawczo-behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

Leczenie długotrwałe osób odpowiadających na leczenie badano przez 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg na dobę. Korzyści z prowadzonego leczenia oraz stosowaną dawkę należy oceniać w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni przez okres wystarczająco długi, aby przekonać się, że objawy ich choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne i dawkę należy oceniać w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności escitalopramu w leczeniu fobii społecznej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie należy stosować produktu leczniczego Servenon w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (Cl_{cr} poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę przez pierwsze 2 tygodnie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg. Należy zachować ostrożność i wyjątkową staranność podczas dostosowywania dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci wolno metabolizujący produkty lecznicze z udziałem izoenzymu CYP2C19

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

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia terapii. Kończąc leczenie escytalopramem, dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią nietolerowane przez pacjenta objawy, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie, lekarz może kontynuować wolniejsze zmniejszanie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego przebiegającego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią, itp. (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z odwracalnymi inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO – linezolidem, ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie escytalopramu z produktami leczniczymi wpływającymi na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności dotyczą grupy leków określanych jako selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. SSRI - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować escytalopramu w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi częściej obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze, gniew) niż w grupie otrzymującej placebo. Jeśli w oparciu o potrzebę kliniczną zostanie podjęta decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa

długotrwałego stosowania escytalopramu w leczeniu dzieci i młodzieży, dotyczących wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i rozwój zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z zaburzeniami lękowymi z napadami lęku, na początku leczenia lekami przeciwdepresyjnymi objawy lękowe mogą się nasilić. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu 2 tygodni nieprzerwanego leczenia. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo nasilenia objawów lękowych zaleca się zastosowanie małej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Drgawki

Stosowanie escytalopramu należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią napady drgawkowe po raz pierwszy lub jeśli zwiększy się częstość napadów drgawkowych (u pacjentów z wcześniej rozpoznaną padaczką). Należy unikać stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z niekontrolowaną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie obserwować.

Mania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Podawanie leków z grupy SSRI należy przerwać u każdego pacjenta, u którego wystąpi faza maniakalna.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zaburzać kontrolę glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Konieczna może być zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do wystąpienia istotnej poprawy. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w pierwszych tygodniach leczenia lub nawet dłużej, pacjentów należy uważnie obserwować aż do wystąpienia poprawy. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może być większe we wczesnym etapie poprawy.

W innych zaburzeniach psychicznych, w których stosuje się escytalopram, ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem może być również zwiększone. Poza tym, zaburzenia te mogą przebiegać z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Wysokie ryzyko prób samobójczych dotyczy pacjentów, u których występowały zdarzenia związane z samobójstwem w wywiadzie lub, u których przed wprowadzeniem leczenia istniały duże skłonności samobójcze. Należy uważnie obserwować tych pacjentów podczas terapii. Metaanalizy kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów, w wieku poniżej 25 lat z zaburzeniami psychicznymi, wykazały zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Podczas terapii pacjentów należy uważnie obserwować, w szczególności pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza we wczesnym okresie leczenia i po zmianach dawki.

Należy uprzedzić pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, pojawienie się myśli lub zachowań samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza po poradę, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Akazyja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) może wiązać się z wystąpieniem akazyji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym odczuciem niepokoju ruchowego, któremu często towarzyszy niemożność stania lub siedzenia w

bezruchu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Jeśli objawy wystąpią, to zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Rzadko zgłaszano hiponatremię podczas stosowania leków z grupy SSRI. Hiponatremia jest prawdopodobnie spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH) i zwykle ustępuje po zakończeniu leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, z marskością wątroby lub jednocześnie otrzymujących leki, które mogą powodować hiponatremię.

Krwawienie

U pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI zgłaszano nieprawidłowe krwawienia w obrębie skóry, takie jak wybroczyny lub plamica. Z tego względu leki z grupy SSRI należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidyna i dipirydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną wcześniej skłonnością do krwawień.

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

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne w jednoczesnym stosowaniu leków z grupy SSRI i elektrowstrząsów jest ograniczone, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol, buprenorfina i tryptofan.

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

Rzadko zgłaszano zespół serotoninowy, chorobę mogącą zagrażać życiu (patrz punkt 4.5) u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym. Na pojawienie się zespołu serotoninowego wskazuje jednoczesne wystąpienie objawów, takich jak pobudzenie, drżenie, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. Inne objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego. Jeśli objawy te wystąpią to należy natychmiast przerwać podawanie SSRI i produktów leczniczych serotoninergicznych oraz zastosować leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI i produktów roślinnymi zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększyć częstość działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Po zakończeniu leczenia często występują objawy z odstawienia, szczególnie jeśli leczenie przzerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych objawy z odstawienia obserwowano u 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie,

nadmierne pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne lub umiarkowane; jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Objawy zwykle występują w pierwszych dniach po zakończeniu leczenia, ale bardzo rzadko zgłaszano takie objawy u pacjentów, którzy przypadkowo zapomnieli przyjąć dawkę leku.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie i zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Z tego względu kończąc leczenie escytalopramem zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od reakcji pacjenta (patrz "Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia" punkt 4.2).

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.

Choroba niedokrwienna serca

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

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że escytalopram może powodować zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Po wprowadzeniu escytalopramu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub z już zdiagnozowanym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkty 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze znaczną bradykardią; lub u pacjentów z ostatnio przeżytym ostrym zawałem mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca i powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

U pacjentów z ustabilizowaną chorobą serca przed rozpoczęciem stosowania escytalopramu należy rozważyć przegląd wyników badań EKG.

Jeśli podczas leczenia escytalopramem wystąpią objawy zaburzeń rytmu serca, leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram, mogą wpływać na rozmiar źrenicy oka, powodując jej rozszerzenie. To działanie rozszerzające źrenicę może powodować zwężenie kąta oka i prowadzić do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u predysponowanych pacjentów. Dlatego należy zachować ostrożność stosując escytalopram u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane skojarzenia produktów leczniczych:

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO)

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitory MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie lekami z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). U niektórych pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Escytalopram jest przeciwwskazany w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Leczenie escytalopramem można rozpocząć 14 dni po zakończeniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO. Należy zachować co najmniej 7 dniową przerwę od zakończenia przyjmowania escytalopramu do momentu rozpoczęcia leczenia nieselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem MAO.

Odwracalny, selektywny, inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego jednoczesne stosowanie escytalopramu z inhibitorem MAO-A, np. moklobemidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie skojarzenie okaże się konieczne, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki i wprowadzić ścisłą kontrolę kliniczną pacjenta.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy stosować najmniejsze zalecane dawki i wprowadzić ścisłą kontrolę kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny, inhibitor MAO-B (selegilina)

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

Wydłużenie odstępu QT

Nie przeprowadzono badań określających zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne między escytalopramem i innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie można wykluczyć addytywnego działania podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu i tych leków. Przeciwwskazane jest zatem 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 (np. astemizol, mizolastyna).

Połączenia produktów leczniczych wymagające ostrożnego stosowania:

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, buprenorfina, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki z grupy SSRI mogą obniżyć próg drgawkowy. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, z grupy SSRI), neuroleptyki (pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu), meflochina, bupropion i tramadol).

Lit i tryptofan

Zgłaszano nasilenie działania podczas stosowania leków z grupy SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI z wymienionymi lekami.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków z grupy SSRI z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zwiększyć częstość działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwawienie

Jednoczesne podawanie escytalopramu i doustnych leków przeciwzakrzepowych może wpływać na ich działanie. Zaleca się ściśle i częste monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, u których rozpoczyna się lub kończy leczenie escytalopramem (patrz punkt 4.4). Równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Nie należy spodziewać się interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednak, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu psychotropowym, spożywanie alkoholu nie jest zalecane.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wywołujących hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię ze względu na zwiększone ryzyko złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę escytalopramu

Escytalopram jest metabolizowany głównie przez CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą także brać udział w metabolizowaniu escytalopramu, chociaż w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.

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

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z cymetydyną w dawce 400 mg dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując escytalopram jednocześnie z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Z tego względu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania escytalopramu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, ezomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lansoprazol, tyklopidyna) lub cymetydyną. Z monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego wynika, że może być konieczne zmniejszenie dawki escytalopramu.

Wpływ escytalopramu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania escytalopramu z innymi lekami metabolizowanymi głównie przez ten enzym oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca), lub niektórymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Jednoczesne stosowanie z dezypraminą lub metoprololem powoduje w obu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów izoenzymu CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące aktywność izoenzymu CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami metabolizowanymi przez CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Escytalopramu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Noworodka należy obserwować, jeśli kobieta kontynuowała stosowanie escytalopram w późniejszym okresie ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawienia leku w okresie ciąży.

Stosowanie przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszym okresie ciąży może spowodować następujące objawy u noworodka: zaburzenia oddechowe, sinicę, bezdech, drgawki, wahania ciepłoty ciała, trudności w przyjmowaniu pokarmu, wymioty, hipoglikemię, wzmożone lub zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksję, drżenie, drżączkę, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą wynikać zarówno z działania serotonergicznego, jak i być objawami odstawienia. W większości przypadków występują bezpośrednio lub wkrótce (<24 godzin) po urodzeniu.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI w okresie ciąży, w szczególności w okresie zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej zaobserwowano od 1 do 2 przypadków przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków na 1000 ciąż.

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

Karmienie piersią

Przypuszcza się, że escytalopram przenika do mleka matki.

Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3).

Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.

Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną i zdolności psychoruchowe, to jak każdy psychoaktywny produkt leczniczy może zaburzać zdolność oceny sytuacji i sprawność. Należy uprzedzić pacjentów o możliwym ryzyku wpływu produktu leczniczego na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia i zwykle ich nasilenie oraz częstość występowania zmniejszają się wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono znane działania niepożądane leków z grupy SSRI, dotyczące także escytalopramu, opisywane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, które pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt ¹
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój, zwłaszcza ruchowy, nieprawidłowe marzenia senne, zmniejszony popęd płciowy Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady paniki, stan splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Nieznana	Mania, myśli samobójcze zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Bezsенność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, niepokój psychoruchowy/akatyzyja ¹
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, arytmia komorowa, w tym typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności

	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Krwawienia z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowy wynik prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wzmożone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Nieznana	Wybroczyny, obrzęki naczyńioruchowe
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	Mlekotok Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹Zdarzenia te były zgłaszane dla leków z grupy SSRI.

²Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii escytaalopramem lub krótko po odstawieniu produktu (patrz również punkt 4.4).

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

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu, w tym typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub u pacjentów ze zdiagnozowanym 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 grupą terapeutyczną

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony.

Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Przerwanie stosowania leków z grupy SSRI/SNRI (szczególnie nagle) często prowadzi do wystąpienia objawów z odstawienia. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, nadmierne pocenie, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Zwykle objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłużej. Dlatego też, jeśli leczenie escytaalopramem nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do odstawienia leku (patrz punkt 4.2 oraz 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. U większości pacjentów nie obserwowano żadnych objawów lub były one łagodne. Rzadko opisywano zgony związane z przedawkowaniem samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały żadnych ciężkich objawów.

Objawy

Objawy zgłaszane po przedawkowaniu escytalopramu dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia, poprzez rzadko zgłaszane przypadki zespołu serotoninowego, drgawki i śpiączkę), układu pokarmowego (nudności i (lub) wymioty), oraz układu sercowo-naczyniowego (obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i arytmia serca) oraz zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Brak swoistej odtrutki. Należy udrożnić i utrzymać drożność dróg oddechowych, zapewnić dostateczną podaż tlenu i zapewnić prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie płukania żołądka i podanie węgla aktywowanego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po przyjęciu doustnym. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

Po przedawkowaniu zaleca się monitorowanie zapisu EKG u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i (lub) bradyarytmiami, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odstępn QT lub u pacjentów z zaburzonym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

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 także z miejscem allosterycznym na transporterze serotoniny z 1000 razy mniejszym powinowactwem.

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

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

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, w którym oceniano EKG u zdrowych osób, zmiana QTc (korekta Fridericii) w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła 4,3 ms (90% CI: 2,2, 6,4) w grupie otrzymującej dawkę 10 mg na dobę oraz 10,7 ms (90% CI: 8,6, 12,8) po dawce supratherapeutycznej 30 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna

Epizody ciężkiej depresji

Skuteczność escytalopramu w krótkotrwałym leczeniu ciężkich epizodów depresji wykazano w 3 z 4 krótkotrwałych (8 tygodni) badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. W długotrwałym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom, 274 pacjentów, którzy zareagowali na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę, we wstępnym 8-tygodniowym badaniu otwartym, zostało losowo przydzielonych do kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub placebo, przez okres do 36 tygodni. W tym badaniu u pacjentów kontynuujących leczenie escytalopramem obserwowano znamienne dłuższy czas do nawrotu choroby w przeciągu dalszych 36 tygodni w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

Wykazano skuteczność escytalopramu zarówno w trzech badaniach krótkoterminowych (12 tygodni), jak i u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu zapobiegania nawrotom fobii społecznej. W trwającym 24 tygodnie badaniu dotyczącym ustalenia dawki, wykazano skuteczność escytalopramu w dawkach 5, 10 i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Skuteczność escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazano w czterech z czterech badań kontrolowanych placebo. Na podstawie wyników zbiorczych otrzymanych z trzech badań o podobnym schemacie leczenia, z udziałem 421 pacjentów otrzymujących escytalopram oraz 419 pacjentów przyjmujących placebo, odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie wykazano odpowiednio u 47,5% i 28,9% pacjentów a remisję u 37,1% i 20,8%. Nieprzerwane działanie widoczne było już w pierwszym tygodniu leczenia.

Utrzymującą się skuteczność escytalopramu w dawce 20 mg na dobę wykazano w 24- do 76-tygodniowym, randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie podczas 12-tygodniowego leczenia (wstępne badanie otwarte).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się po 12 tygodniach pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escytalopram zarówno w dawce 10 mg na dobę, jak i 20 mg na dobę wykazywali przewagę nad pacjentami otrzymującymi placebo.

Skuteczność escytalopramu w dawce 10 i 20 mg na dobę w zapobieganiu nawrotom wykazano u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w trwającym 16 tygodni badaniu otwartym, a następnie w trwającym 24 tygodnie randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest niemal całkowite i nie zależy od przyjmowanych pokarmów. (Średni czas osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy (średni T_{maks}) wynosi 4 godziny po wielokrotnym podaniu dawek).

Należy się spodziewać, że podobnie jak w przypadku mieszaniny racemicznej cytalopramu bezwzględna biodostępność escytalopramu wynosi około 80%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitów demetylowanego i didemetylowanego. Oba metabolity są farmakologicznie czynne. Alternatywnie może dojść do utlenienia azotu i wytworzenia metabolitu w postaci N-tlenku. Zarówno substancja macierzysta, jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawek średnie stężenie metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynosi odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Metabolizm escytalopramu do demetylowanego metabolitu jest katalizowany głównie przez CYP2C19. Możliwy jest także pewien udział enzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2\beta}$) po podaniu wielokrotnym dawek wynosi około 30 godzin a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Główne metabolity mają znacząco dłuższy okres półtrwania. Uważa się, że wydalanie escytalopramu i jego głównych metabolitów zachodzi zarówno drogą wątrobową (metaboliczną), jak i nerkową. Większość dawki leku usuwana jest w postaci metabolitów z moczem.

Liniowość

Farmakokinetyka escytalopramu ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane po około tygodniu. Po podaniu dawki dobowej 10 mg średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosi 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Wydaje się, że escytalopram jest wolniej wydalany u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi. Ekspozycja (AUC) jest u nich o około 50% większa niż u młodych, zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A i B w skali Childa-Pugha) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja o 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (Cl_{cr} 10-53 ml/min) stwierdzono dłuższy okres półtrwania i nieznaczne zwiększenie ekspozycji na mieszaninę racemiczną cytalopramu. Nie badano stężeń metabolitów w osoczu, ale mogą one także się zwiększyć (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu jest dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. Nie stwierdzono znaczącej zmiany ekspozycji u osób wolno metabolizujących przy udziale izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytalopram i cytalopramu przeprowadzone na szczurach wykazały podobny profil, nie przeprowadzono pełnego zestawu

konwencjonalnych badań przedklinicznych escytalopramu. Jednak, wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych escytalopramu i cytalopram przeprowadzonych na szczurach, podawanych przez kilka tygodni w dawkach wywołujących ogólne działanie toksyczne, wykazano szkodliwe działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca. Działanie toksyczne na serce wydaje się raczej mieć związek z maksymalnym stężeniem leku w osoczu niż z ogólną ekspozycją na lek (AUC). Maksymalne stężenie w osoczu, które nie powodowało działania toksycznego, było 8 razy większe od stężeń osiąganych u pacjentów podczas stosowania klinicznego, chociaż AUC escytalopramu było tylko 3 do 4 razy większe niż ekspozycja obserwowana podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy wyższe niż stwierdzone podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są prawdopodobnie związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, powodując efekt hemodynamiczny (zmniejszenie przepływu w naczyniach wieńcowych) i niedokrwienie. Jednak dokładny mechanizm szkodliwego działania na serce u szczurów nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne cytalopramu i doświadczenia z badań klinicznych escytalopramu wskazują, że opisywane wyniki nie wykazują korelacji z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po długotrwałym stosowaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie stężenia fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zmiany w najądrzach i płucach występowały podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Po zakończeniu leczenia działanie to ustępowało. Nagromadzenie fosfolipidów (fosfolipidoza) obserwowano u zwierząt podczas stosowania wielu kationowych leków amfifilowych. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

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

Dane z badań na zwierzętach wykazały, że po ekspozycji na cytalopram w dawkach znacznie przekraczających stosowane u ludzi powoduje on zmniejszenie wskaźnika płodności i liczby ciąż, zmniejszenie liczby implantacji oraz nieprawidłowości nasienia. Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących tych aspektów dla escytalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Talk
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminium pakowany w pudełko tekturowe zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek (Servenon, 10 mg i 15 mg).

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminium pakowany w pudełko tekturowe zawierające 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek (Servenon, 20 mg).

Blister oPA/Aluminium/PVC/Aluminium pakowany w pudełko tekturowe zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek (Servenon, 10 mg i 15 mg).

Blister oPA/Aluminium/PVC/Aluminium pakowany w pudełko tekturowe zawierające 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek (Servenon, 20 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17426, 17427, 17428

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

Data wydania pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.05.2021