

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Servenon, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 20 mg escytalopramu (w postaci szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.

Leczenie lęku napadowego 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.

Servenon podaje się raz na dobę, może być przyjmowany w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Duże epizody depresyjne

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę dobową można zwiększyć maksymalnie do 20 mg.

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po upływie 2 do 4 tygodni leczenia. W celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie, wymagana jest kontynuacja leczenia przez co najmniej 6 miesięcy po ustąpieniu objawów.

Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii

Przez pierwszy tydzień zaleca się podawanie początkowej dawki 5 mg na dobę, a następnie zwiększenie dawki dobowej do 10 mg. Dawkę dobową można zwiększyć maksymalnie do 20 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

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

Fobia społeczna

Zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj złagodzenie objawów następuje po 2 do 4 tygodniach leczenia. Następnie, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, dawkę dobową można zmniejszyć do 5 mg lub zwiększyć maksymalnie do 20 mg.

Fobia społeczna jest chorobą o przewlekłym przebiegu, zwykle zalecane jest kontynuowanie leczenia przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na terapię. Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez 6 miesięcy i można ją rozważać indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby. Korzyści z prowadzonego leczenia powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem określonego zaburzenia, którego nie należy mylić z przesadną nieśmiałością. Farmakoterapia wskazana jest wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie istotnie przeszkadza w działalności zawodowej i w kontaktach społecznych.

Nie przeprowadzono oceny pozycji takiego leczenia w odniesieniu do terapii poznawczo behawioralnej. Farmakoterapia jest częścią całkowitej strategii leczenia.

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

Leczenie długoterminowe osób odpowiadających na terapię było badane przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg na dobę. Korzyści z prowadzonego leczenia oraz stosowana dawka powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

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

Ponieważ zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne jest chorobą przewlekłą, pacjenci powinni być leczeni przez okres wystarczający do uzyskania pewności, że objawy ustąpiły.

Korzyści z prowadzonego leczenia oraz stosowana dawka powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Początkowa dawka 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 u dzieci oraz młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny Cl_{cr} mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem 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. Zaleca się ostrożność i wyjątkową staranność podczas dostosowywania dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci wolno metabolizujący produkty lecznicze z udziałem izoenzymu CYP2C19

U pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują produkty lecznicze 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 z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego. Kończąc leczenie produktem leczniczym Servenon, dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, w celu ograniczenia ryzyka objawów z odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz punkt 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 zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na escytalopram lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzonym wydłużonym odstępem QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Escytalopramu nie należy stosować jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wpływającym na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne leczenie nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoamino oksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią, itp. (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone escytalopramu z odwracalnymi inhibitorami MAO-A (np. moklobemid) lub odwracalnym, nioselektywnym inhibitorem MAO – linezolidem jest przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności dotyczą grupy terapeutycznej selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie należy stosować produktu leczniczego Servenon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze, przejawy gniewu) były częściej obserwowane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, pomimo to podjęta zostanie decyzja o rozpoczęciu leczenia, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania escytalopramu u dzieci i młodzieży, dotyczących wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i rozwój zachowania.

Lęk paradoksalny

U niektórych pacjentów z lękiem napadowym, może nastąpić nasilenie objawów lękowych w początkowym okresie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi. Ta paradoksalna reakcja ustępuje zwykle w ciągu dwóch tygodni nieprzerwanego leczenia. Zaleca się małą dawkę początkową, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe

Stosowanie produktu leczniczego Servenon należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią napady drgawkowe po raz pierwszy lub jeżeli nastąpi zwiększenie częstości napadów drgawkowych (u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną padaczką). Należy unikać stosowania produktów leczniczych z grupy SSRI u pacjentów z niestabilną padaczką, natomiast pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni znajdować się pod szczególną opieką lekarską.

Mania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych z grupy SSRI u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Produkty lecznicze z grupy SSRI należy odstawić, u każdego pacjenta, u którego wystąpi faza maniakalna.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie produktami z grupy SSRI może wpływać na kontrolowanie glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia). Może okazać się konieczna zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do wystąpienia istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić przez pierwsze kilka tygodni lub więcej leczenia, pacjentów należy uważnie obserwować aż do wystąpienia poprawy. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może się zwiększyć we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

W innych zaburzeniach psychicznych, w których stosuje się escytalopram, ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem może być także zwiększone. Poza tym, zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi epizodami depresyjnymi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak w przypadku pacjentów z dużym epizodem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ci, którzy wykazują znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, stanowią grupę wysokiego ryzyka dla wystąpienia myśli lub prób samobójczych i powinni się znajdować pod szczególną opieką podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, prowadzonych wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała większe ryzyko wystąpienia tendencji samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu powinno towarzyszyć dokładne monitorowanie pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym okresie leczenia i po zmianie dawki. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania każdego pogorszenia klinicznego, czy pojawienia się zachowań i myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI/SNRI wiąże się z rozwojem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry niepokojem oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością siedzenia lub stania w miejscu. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. W przypadku pacjentów, u których te objawy występują, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Hiponatremia

Podczas leczenia z użyciem produktów leczniczych z grupy SSRI rzadko informowano o hiponatremii, prawdopodobnie spowodowanej niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Rozwiązaniem jest zwykle przerwanie leczenia. Ostrożność należy zachować u pacjentów z grup ryzyka, takich jak: osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby oraz pacjenci otrzymujący jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że mogą powodować hiponatremię.

Krwawienie

Podczas leczenia produktami leczniczymi z grupy SSRI informowano o występowaniu krwawień w obrębie skóry, takich jak: wybroczyny i plamica. Ostrożność zalecana jest u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze z grupy SSRI, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, produktów leczniczych wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), tyklopidyna i dipirydamol), a także u pacjentów z rozpoznaną skłonnością do krwawień.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych z grupy SSRI oraz stosowania elektrowstrząsów są ograniczone, dlatego zaleca się ostrożność.

Zespół serotoninowy

Zaleca się ostrożność podczas stosowania escitalopramu jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak: sumatryptan i inne tryptany, tramadol i tryptofan.

W rzadkich przypadkach informowano o występowaniu zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze z grupy SSRI jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym. Na rozwój zespołu serotoninowego może wskazywać jednoczesne wystąpienie objawów, takich jak: pobudzenie, drżenia mięśniowe, mioklonie oraz hipertermia. Jeśli dojdzie do wystąpienia tych objawów, stosowanie produktu leczniczego z grupy SSRI oraz produktu leczniczego o działaniu serotoninergicznym należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z grupy SSRI i produktów ziołowych zawierających wyciąg z ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może powodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia

Objawy z odstawienia występują często po przerwaniu leczenia szczególnie, gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia występowały u około 25% pacjentów leczonych escitalopramem oraz u 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od kilku czynników, do których należą czas trwania leczenia oraz wielkość dawki, a także szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senné), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Objawy te występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu produktu leczniczego, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o ich wystąpieniu u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego też, w razie zakończenia leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki escitalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy z odstawienia występujące po zakończeniu leczenia”).

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 produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu komorowego, w tym typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub z współistniejącym 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, z ostatnio przeżytym zawałem lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

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

Jeśli pacjenci z ustabilizowaną chorobą serca są w trakcie leczenia, przed rozpoczęciem stosowania escytalopramu należy rozważyć wykonanie badania EKG.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane połączenia produktów leczniczych:

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Zgłaszano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie produktami leczniczymi z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach, u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

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

Odwracalny, selektywny, inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego leczenie skojarzone escytalopramu z inhibitorem MAO-A jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie skojarzenie okaże się konieczne, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, z jednoczesną stałą kontrolą kliniczną pacjenta.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Linezolid jest antybiotykiem, będącym odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli jednak takie skojarzenie okaże się konieczne, leczenie należy zacząć od najmniejszej zalecanej dawki, z jednoczesną stałą kontrolą 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 rozwoju zespołu serotoninowego. Selegilina była bezpiecznie stosowana w dawce do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem.

Wydłużenie odstępu QT

Nie prowadzono badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy escytalopramem i innymi lekami wydłużającymi dostępną QT. Nie można jednak wykluczyć efektu addytywnego działania escytalopramu i tych produktów leczniczych. W związku z tym przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie escytalopramu z lekami wydłużającymi dostępną QT, takimi jak leki przeciwwarystmiczne klasy IA i III, leki przeciwpowychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdępresyjne, niektóre leki przeciwwgrzybicze (np. sparfloksacyna, moksyflokscacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki stosowane w leczeniu malarii, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) itp.

Połączenia produktów leczniczych wymagające ostrożnego stosowania:

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Skojarzone stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

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

Lit i tryptofan

Istnieją doniesienia o nasileniu działania podczas stosowania produktów leczniczych z grupy SSRI jednocześnie z litem lub tryptofanem, dlatego w razie skojarzonego leczenia produktami leczniczymi z grupy SSRI oraz wymienionymi produktami leczniczymi należy zachować ostrożność.

Dziurawiec zwyczajny

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości występowania 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).

Alkohol

Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy escytalopramem a alkoholem. Jednak, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu psychotropowym, połączenie z alkoholem nie jest zalecane.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę escytalopramu

W procesie metabolizmu escytalopramu uczestniczy przede wszystkim CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 oraz CYP2D6 mogą także wpływać na metabolizm escytalopramu, chociaż w mniejszym stopniu. Wydaje się, że proces biotransformacji głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przy udziale izoenzymu CYP2D6.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z omeprazolem w dawce 30 mg raz na dobę (inhibitor CYP2C19) wywołało 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) wywołało umiarkowane (około 70%) zwiększenie stężenia

escitalopramu w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując escitalopram jednocześnie z cymetydyną. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Należy zatem zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu escitalopramu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, ezomeprazol, fluwoksamina, lansoprazol, tyklopidyna) czy cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki escitalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego.

Wpływ escitalopramu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Escitalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania escitalopramu z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten enzym oraz o niskim indeksie terapeutycznym, takimi jak np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca), lub niektórymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, metabolizowanymi głównie z udziałem CYP2D6, np. lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub lekami przeciwpyschotycznymi, takimi jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Konieczne może być dostosowanie dawkowania.

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

Badania *in vitro* wykazały, że escitalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące aktywność izoenzymu CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escitalopramu w okresie ciąży są ograniczone. W badaniach nad toksycznym wpływem escitalopramu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano toksyczne działanie na zarodek i płód, nie odnotowano zwiększenia występowania wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Escitalopramu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Noworodki powinny zostać poddane obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie escitalopramu do późnych stadiów ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze. Należy unikać nagłego odstawiania produktu leczniczego w okresie ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały produkty lecznicze z grupy SSRI/SNRI do późnego okresu ciąży mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddechow, sinica, bezdech, drgawki, wahania temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżaczka, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność lub trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wywołane działaniem serotoninoergicznym lub mogą wystąpić jako objawy z odstawienia. W większości przypadków powikłania ujawniają się natychmiast lub wkrótce (< 24 godzin) po porodzie.

Z badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie w ciąży leków z grupy SSRI, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. PPHN - Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowane ryzyko wynosi około 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji obserwuje się 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Laktacja

Przypuszcza się, że escitalopram przenika do mleka ludzkiego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia.

Wpływ na płodność u mężczyzn

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

Jakkolwiek w badaniach escitalopram nie powodował zaburzeń sprawności intelektualnej lub zdolności psychomotorycznych, lek psychoaktywny może zaburzać zdolność osądu lub sprawność. Pacjenci powinni zostać ostrzeżeni o możliwym ryzyku wpływu produktu leczniczego na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej podczas pierwszego lub drugiego tygodnia leczenia i zwykle ich nasilenie oraz częstość występowania zmniejszają się wraz z kontynuacją leczenia.

Znane reakcje niepożądane występujące w trakcie stosowania produktów leczniczych z grupy SSRI, odnotowano także w przypadku stosowania escitalopramu zarówno w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawiono je poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Dane na temat częstości występowania pochodzące z badań klinicznych nie zostały skorygowane z uwzględnieniem 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 ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nie znana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Nie znana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszone łaknienie Zwiększone łaknienie Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Nie znana	Hiponatremia Jadłowstręt ²
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk Niepokój Nieprawidłowe marzenia senne Kobiety i mężczyźni: spadek libido Kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm Pobudzenie Nerwowość Napady paniki Stan splątania
	Rzadko	Agresja

		Depersonalizacja Omamy
	Nie znana	Mania Myśli samobójcze ¹ Zachowania samobójcze ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bezsensowność Senność Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Parestezje Drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku Zaburzenia snu Omdlenia
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Nie znana	Dyskineza Zaburzenia ruchowe Drgawki Aktywność/niepokój psychoruchowy ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Nie znana	Zaburzenia rytmu komorowego w tym typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nie znana	Hipotonia ortostatyczna
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 ustach
	Niezbyt często	Krwawienia z żołądka i jelit (włączając krwawienie z odbytu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nie znana	Zapalenie wątroby Nieprawidłowy wynik prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wzmoczone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka Łysienie Wysypka Świąd
	Nie znana	Wybroczyny Obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nie znana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozdroczowego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia ejakulacji, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy
	Nie znana	Mlekotok Mężczyźni: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie Gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

¹Występowanie myśli i zachowań samobójczych zgłaszano podczas leczenia i w krótkim czasie po odstawieniu escytalopramu (patrz także punkt 4.4).

²Następujące działania niepożądane zgłaszano dla produktów leczniczych z grupy SSRI.

Wydłużenie odstępu QT

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu komorowego w tym typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub z współistniejącym 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, głównie prowadzone u pacjentów w wieku 50 lat i powyżej, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości w grupie pacjentów otrzymujących produkty lecznicze z grupy SSRI oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm tego ryzyka nie jest znany.

Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia

Odstawienie produktów leczniczych z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagle) prowadzi zazwyczaj do wystąpienia objawów z odstawienia. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, potliwość, bóle głowy, biegunki, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Dlatego też, jeśli leczenie escytalopramem nie jest wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie produktu leczniczego przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 oraz 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania escytalopramu są ograniczone i wiele przypadków obejmuje jednoczesne przedawkowania innych produktów leczniczych. W większości przypadków odnotowano brak objawów lub wystąpienie łagodnych objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu; w większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie produktów leczniczych. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały wystąpienia ciężkich objawów.

Objawy

Objawy zgłaszane w przypadkach przedawkowania escytalopramu dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego, drżenia i pobudzenia, po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawki i śpiączkę), układu pokarmowego (nudności/wymioty), oraz układu sercowo-naczyniowego (hipotensja, tachykardia, wydłużenie odstępu QT i arytmia), zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie

Brak swoistej odtrutki. Należy przywrócić i zapewnić prawidłową 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 spożyciu doustnym. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu. Zaleca się monitorowanie zapisu EKG po przedawkowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/bradyarytmią, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki

wydłużające odstęp QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z zaburzeniami czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Kod ATC: N 06 AB 10

Mechanizm działania

Escitalopram jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny (5-HT) o dużym powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się także z miejscem allosterycznym na transporterze serotoniny, z 1000-krotnie mniejszym powinowactwem.

Escitalopram nie ma powinowactwa lub ma małe powinowactwo do wielu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptorów DA, D₁ i D₂, receptorów α ₁-, α ₂-, β -adrenergicznych, receptorów histaminowych H₁, cholinergicznych receptorów muskarynowych, receptorów benzodiazepinowych oraz receptorów opioidowych.

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

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu z zastosowaniem ślepej próby i kontrolowanym placebo, dotyczącym pomiaru EKG u zdrowych osób, wykazano zmianę parametru QTc (korekcja metodą Fridericia) w stosunku do wartości wyjściowych o 4,3 ms (90% CI: 2,2; 6,4) po zastosowaniu escitalopramu w dawce 10 mg na dobę oraz o 10,7 ms (90% CI: 8,7; 12,8) po zastosowaniu escitalopramu w dawce 30 mg na dobę.

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresyjne

Escitalopram okazał się skuteczny w krótkoterminowym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8 tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W badaniu długoterminowym dotyczącym zapobiegania nawrotom choroby, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli klinicznie na leczenie w początkowej ośmiotygodniowej otwartej fazie leczenia escitalopramem w dawce 10 lub 20 mg na dobę, zostało zrandomizowanych do kontynuacji leczenia escitalopramem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo, na czas do 36 tygodni. W badaniu tym u pacjentów leczonych nieprzerwanie escitalopramem czas do nawrotu choroby w przeciągu dalszych 36 tygodni był znacząco dłuższy w porównaniu do czasu u pacjentów otrzymujących placebo.

Fobia społeczna

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

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

W wynikach zbiorczych otrzymanych z trzech badań o podobnym przebiegu, obejmujących 421 pacjentów otrzymujących escitalopram oraz 419 pacjentów przyjmujących placebo, stwierdzono

odpowiednio 47,5% i 28,9% odpowiedzi klinicznych na zastosowane leczenie oraz 37,1% i 20,8% przypadków remisji. Nieprzerwane działanie widoczne było już w pierwszym tygodniu leczenia.

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, pacjenci otrzymujący escitalopram w dawce 20 mg wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach, pacjenci otrzymujący escitalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Skuteczność w zapobieganiu nawrotom wykazano dla escitalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy odpowiedzieli klinicznie na leczenie escitalopramem w trwającej 16 tygodni fazie otwartej badania i zostali przydzieleni do fazy badania trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo, z podwójnie ślełą próbą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest niemal całkowite i nie zależy od przyjmowanych pokarmów. (Średnia wartość czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy T_{max} po podaniu wielokrotnym wynosi 4 godziny). Jak w przypadku racemicznego cytalopramu przyjmuje się, że bezwzględna biodostępność escitalopramu wynosi około 80%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Escitalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitów demetylowanych oraz didemetylowanych. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot ulega utlenieniu tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Substancja macierzysta oraz jej metabolity są częściowo wydalone w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym. Po podaniu wielokrotnym średnie stężenie metabolitu demetylowanego i didemetylowego wynosi odpowiednio 28-31% i < 5% stężenia escitalopramu. Metabolizm escitalopramu do metabolitu demetylowanego odbywa się głównie przy udziale CYP2C19. Możliwy jest także pewien udział enzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalenie

Okres półtrwania w fazie eliminacji escitalopramu ($T_{1/2\beta}$) po podaniu wielokrotnym wynosi około 30 godzin, wartość klirensu osocznego po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Główne metabolity escitalopramu mają znamienne dłuższy okres półtrwania. Uważa się, że escitalopram oraz jego metabolity wydalone są zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) oraz drogą nerkową, przy czym zdecydowana większość dawki jest wydalana w moczu w postaci metabolitów.

Farmakokinetyka escitalopramu ma przebieg liniowy. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu tygodnia. Średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) jest osiągane dla dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Escitalopram jest wydalany znacznie wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. Ogólna ekspozycja na produkt leczniczy (AUC) jest o około 50% większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh kryterium A i B) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja o 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (Cl_{cr} 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania i nieznaczne zwiększenie ekspozycji na racemiczny cytalopram. Nie badano stężeń metabolitów w osoczu, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W toksykologicznych badaniach porównawczych na szczurach, escytalopram i cytalopram powodowały toksyczne działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po podawaniu przez kilka tygodni dawek powodujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczny wpływ na serce wydaje się być skorelowany raczej z maksymalnymi stężeniami escytalopramu w osoczu, niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu na poziomie niewywierającym wpływu były wyższe (8-krotnie) od osiąganych podczas stosowania klinicznego, podczas gdy wartość AUC dla escytalopramu była tylko 3 do 4-krotnie większa od wielkości ekspozycji podczas stosowania klinicznego. Dla S-enancjomeru cytalopramu wartości AUC były 6 do 7 razy wyższe od wielkości ekspozycji uzyskiwanej podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są prawdopodobnie związane z nadmiernym wpływem na aminy biogenne, tj. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując zmianami hemodynamicznymi (zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) i niedokrwieniem. Jednak dokładny mechanizm toksycznego wpływu escytalopramu na serce u szczurów nie jest jasny. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cytalopramu oraz doświadczenie z badania klinicznego escytalopramu, nie wykazały korelacji otrzymanych wyników z działaniami obserwowanymi podczas stosowania klinicznego.

Obserwowano zwiększenie stężenia fosfolipidów w niektórych tkankach szczurów np. płucach, najądrzach oraz wątrobie po dłuższych okresach podawania escytalopramu i cytalopramu. Ich obecność w najądrzach i wątrobie stwierdzana była podczas ekspozycji podobnej do występującej u człowieka. Działanie to jest odwracalne po zakończeniu leczenia. Odkładanie się fosfolipidów (fosfolipidoza) u zwierząt obserwowano przy podawaniu wielu produktów leczniczych o właściwościach kationów amfifilnych. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś istotne znaczenie dla człowieka.

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

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.
Brak dostępnych analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escytopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza 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 warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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.

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.

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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17428

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

16.11.2010

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

19.09.2012