

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Ecytara 5 mg filmsko obložene tablete
Ecytara 10 mg filmsko obložene tablete
Ecytara 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg, 10 mg ali 20 mg escitaloprama v obliki 6,39 mg, 12,78 mg oziroma 25,56 mg escitalopramijevega oksalata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

	tablete po 5 mg	tablete po 10 mg	tablete po 20 mg
laktoza	51,321 mg	102,643 mg	205,286 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete po 5 mg: bele, okrogle, izbočene, s posnetimi robovi.
Tablete po 10 mg in 20 mg: bele, ovalne, izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje epizod hude depresije.
Zdravljenje panične motnje z agorafobijo ali brez nje.
Zdravljenje socialne anksiozne motnje (socialne fobije).
Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.
Zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Varnost odmerkov, večjih od 20 mg na dan, ni bila dokazana.

Epizode hude depresije

Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na največ 20 mg na dan.
Antidepresivni učinek običajno nastopi po dveh do štirih tednih. Ko simptomi depresije minejo, je potrebno nadaljevati z zdravljenjem še vsaj šest mesecev, da se ohrani bolnikov odziv na zdravljenje.

Panična motnja z agorafobijo ali brez nje

V prvem tednu zdravljenja se priporoča odmerek po 5 mg na dan, kasneje ga povečamo na 10 mg na dan. Glede na posameznikov odziv se lahko odmerek kasneje poveča na največ 20 mg na dan.
Največji učinek nastopi po približno treh mesecih. Zdravljenje traja več mesecev.

PI Text016143_2	- Updated:	Page 1 of 16
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Socialna anksiozna motnja

Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Ublažitev simptomov običajno nastopi po dveh do štirih tednih. Glede na bolnikov odziv na zdravljenje se lahko odmerek zmanjša na 5 mg ali poveča na največ 20 mg na dan.

Socialna anksiozna motnja je kronična duševna motnja, zato je priporočljivo 12-tedensko zdravljenje, ker se tako ohrani bolnikov odziv.

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, so proučevali šest mesecev. Pri posameznem bolniku lahko dolgotrajno zdravljenje prepreči ponovitev bolezni, potrebno pa je ocenjevanje koristi zdravljenja v rednih časovnih presledkih.

Socialna anksiozna motnja je v okviru diagnostične terminologije dobro definirana specifična motnja in je ne smemo zamenjevati s pretirano sramežljivostjo. Zdravljenje z zdravili je indicirano le, če motnja bolnika pomembno ovira v njegovem poklicnem in socialnem delovanju.

Vloga zdravljenja z zdravili v primerjavi z vedenjsko kognitivno terapijo še ni bilo ocenjena. Zdravljenje z zdravili je del celostnega terapevtskega pristopa.

Generalizirana anksiozna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv bolnika se odmerek lahko poveča na največ 20 mg na dan.

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, z odmerki po 20 mg na dan so proučevali najmanj šest mesecev. Potrebno je ocenjevanje koristi zdravljenja z izbranim odmerkom v rednih časovnih presledkih (glejte poglavje 5.1).

Obsesivno-kompulzivna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na največ 20 mg na dan.

Ker je obsesivno-kompulzivna motnja kronična bolezen, je bolnike treba zdraviti tako dolgo, da so brez simptomov bolezni. Potrebno je ocenjevanje koristi zdravljenja in odmerjanje v rednih časovnih presledkih (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (več kot 65 let)

Začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika na zdravljenje, se lahko odmerek poveča na 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost zdravila Ecytara pri zdravljenju socialne anksiozne motnje pri starejših bolnikih še ni bila proučevana.

Pediatrična populacija

Zdravilo Ecytara se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Previdnost se priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min. oz. 0,5 ml/s) (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočljivi začetni odmerek v prvih dveh tednih 5 mg na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na 10 mg na dan. Pri bolnikih z zelo zmanjšanim delovanjem jeter sta pri prilagajanju odmerkov priporočljivi še posebna pozornost in previdnost (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19

Za bolnike za katere je znano, da imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19 je priporočeni začetni

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dnevni odmerek v prvih dveh tednih zdravljenja 5 mg. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi ob prekinitvi zdravljenja

Potrebno se je izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ecytara. Ob prekinitvi zdravljenja je potrebno postopno zmanjševanje odmerka, ki naj traja vsaj en do dva tedna. S tem se zmanjša tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov (glejte poglavje 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s prej predpisanim odmerkom. Zdravnik lahko nato nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

Način uporabe

Zdravilo Ecytara se jemlje v enkratnem dnevnom odmerku s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja serotoninškega sindroma z agitacijo, tremorjem, hipertermijo ipd. (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija escitaloprama z reverzibilnimi zaviralci MAO-A (npr. moklobemid) ali z reverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO linezolidom je kontraindicirana zaradi tveganja za pojav serotoninškega sindroma (glejte poglavje 4.5).

Escitalopram je kontraindiciran pri bolnikih z znanim podaljšanjem intervala QT ali s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT.

Kontraindicirana je uporaba escitaloprama v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Naslednji posebni ukrepi in opozorila se nanašajo na zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor)).

Pediatrična populacija (mlajša od 18 let)

Zdravilo Ecytara se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih preizkušanjih so pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi pogosteje opažali s samomorom povezano vedenje (poskuse samomora in samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo) v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se vseeno odločite za zdravljenje na podlagi klinične potrebe, morate bolnika natančno spremljati, če bi se pojavili simptomi samomorilnosti. Poleg tega so pomembni tudi podatki o dolgoročni varnosti zdravljenja otrok in mladostnikov glede rasti in dozorevanja ter kognitivnega in vedenjskega razvoja.

Paradokсна anksioznost

Na začetku zdravljenja z antidepresivi se pri nekaterih bolnikih s panično motnjo lahko okrepijo simptomi, ki spremljajo anksioznost. Ta paradokсна reakcija običajno mine po prvih dveh tednih neprekinjenega zdravljenja. Da bi se zmanjšala možnost nastanka anksiozenih učinkov, se priporoča manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2).

Epileptični napadi

Escitalopram je treba ukiniti če se pri bolniku prvič pojavijo epileptični napadi ali če so ti pogostejši

PI Text016143 2	- Updated:	Page 3 of 16
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Uporabi zdravil iz skupine SSRI se je potrebno izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo. Bolnike, pri katerih je epilepsija pod nadzorom, je treba skrbno spremljati.

Manija

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi znake manije ali hipomanije, je pri zdravljenju z zdravili iz skupine SSRI potrebna previdnost. V primeru, da pri bolniku pride do prehoda v manično fazo je treba zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI takoj prekiniti.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI vpliva na urejenost glikemije (hipoglikemija ali hiperglikemija). Odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetikov je morda treba prilagoditi.

Samomor/samomorilne misli in klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati, dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se v zgodnji fazi izboljšanja tveganje za samomor lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje escitalopram. Poleg tega se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je treba torej poskrbeti za enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih, ki imajo v anamnezi s samomorom povezane dogodke, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti že pred zdravljenjem, obstaja večje tveganje, da se bodo pojavile samomorilne misli ali poskusi samomora, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da obstaja pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba. Med zdravljenjem, zlasti po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Posebno skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem.

Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb. Če se takšni simptomi pojavijo, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba zdravil iz razreda SSRI in razreda zaviralcev privzema serotonina-noradrenalina (SNRI – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) je povezana z razvojem akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten oziroma moteč občutek nemira in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost mirnega sedenja ali stanja. Najbolj verjetno je, da se bo ta občutek pojavil v prvih tednih zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je povečanje odmerka lahko škodljivo.

Hiponatriemija

Hiponatriemija, ki verjetno nastane zaradi nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), je bila v zvezi z jemanjem SSRI redko opisana in se po prenehanju jemanja zdravila večinoma normalizira. Pri ogroženih bolnikih, kot so starejši bolniki, bolniki s cirozo ali bolniki, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko povzročajo hiponatriemijo, je zaradi večjega tveganja potrebna previdnost.

Krvavitve

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila iz skupine SSRI, so poročali o kožnih krvavitvah, kot sta ekhimoza in

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

purpura. Priporoča se previdnost pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili iz skupine SSRI, predvsem pri sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, zdravil ki vplivajo na delovanje trombocitov (kot so atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol). Previdnost se priporoča tudi pri zdravljenju bolnikov z znano nagnjenostjo h krvavitvam. Zdravila iz skupine SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

Elektrokonvulzivno zdravljenje

Izkušnje z elektrokonvulzivnim zdravljenjem in sočasnim jemanjem zdravil iz skupine SSRI so omejene, zato se priporoča previdnost.

Serotoninski sindrom

Pri sočasnem jemanju escitaloprama in zdravil s serotoninergičnimi učinki, kot so sumatriptan in drugi triptani, tramadol, buprenorfin in triptofan, je potrebna previdnost. Redko so poročali o serotoninskem sindromu, možno življenjsko nevarno stanje, pri bolnikih, ki so hkrati jemali SSRI in serotoninergična zdravila (glejte poglavje 4.5). Kombinacija simptomov, kot so vznemirjenost, tremor, mioklonus in hipertermija, lahko opozarja na razvoj tega stanja. V teh primerih je treba zdravljenje s SSRI in serotoninergičnimi zdravili takoj prekiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Šentjanževka

Sočasno jemanje zdravil iz skupine SSRI in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do pogostejših neželenih reakcij (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitveni simptomi opaženi ob prenehanju zdravljenja

Ob prenehanju zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je to nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preizkušanjih so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja pojavili pri približno 25 % bolnikov, zdravljenih z escitalopramom, in pri približno 15 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko povezano s številnimi dejavniki, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom zdravila in hitrostjo zmanjševanja odmerka. Najpogosteje so navajali naslednje reakcije: omotico, zaznavne motnje (vključno s parestezijami in z občutkom elektriziranja), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, navzeo in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi.

Običajno se pojavijo v prvih dneh po prenehanju zdravljenja, zelo redko pa so poročali o teh simptomih tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek. Na splošno se ti simptomi sami omejijo in običajno izginejo v dveh tednih, pri nekaterih posameznikih pa lahko vztrajajo dlje časa (2 do 3 mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je ob prenehanju zdravljenja torej priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka escitaloprama; traja naj več tednov ali mesecev (glejte Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja, poglavje 4.2).

Koronarna srčna obolenja

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj je potrebna previdnost pri bolnikih s koronarnim srčnim obolenjem (glejte poglavje 5.3).

Podaljšanje intervala QT

Ugotovili so, da escitalopram povzroči podaljšanje intervala QT, ki je odvisno od odmerka. V obdobju trženja zdravila so predvsem pri bolnicah ter pri bolnikih s hipokaliemijo ali z že obstoječim podaljšanjem intervala QT ali drugimi srčnimi boleznimi poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s torsade de pointes (glejte poglavja 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 in 5.1).

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z izrazito bradikardijo; ali pri bolnikih z nedavnim akutnim miokardnim infarktom ali dekompenziranim srčnim popuščanjem.

Elektrolitske motnje, kot sta hipokaliemija in hipomagneziemija, povečajo tveganje za pojav malignih aritmij in jih je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z escitalopramom.

Pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o meritvi EKG.

Če se med zdravljenjem z escitalopramom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba z zdravljenjem prenehati in opraviti EKG.

Glavkom z zaprtim zakotjem

Zdravila iz skupine SSRI, vključno z escitalopramom, lahko vplivajo na velikost zenice in povzročijo midriazo. Ta midriatičen učinek lahko zoži očesni kot, kar zveča tlak v očesu in povzroči glavkom z zaprtim zakotjem, še posebej pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu pojavu. Zato je treba pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem ali z glavkomom v anamnezi escitalopram uporabljati previdno.

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

Laktoza

Zdravilo Ecytara vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Kombinacije, ki so kontraindicirane

Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO

Opisani so primeri resnih zapletov pri bolnikih, ki so sočasno jemali zdravila iz skupine SSRI in ireverzibilne neselektivne zaviralce monoaminoooksidaze (MAO), in pri bolnikih, pri katerih je bilo pred kratkim zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI prekinjeno in uvedeno zdravljenje z ireverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3). Pri nekaterih bolnikih se je razvil serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO.

Escitalopram se sme uvesti 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Vsaj sedem dni pa mora miniti od prenehanja zdravljenja s SSRI, preden se uvede ireverzibilni neselektivni zaviralec MAO.

Reverzibilni selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)

Zaradi tveganja pojava serotoninskega sindroma je kombinacija escitaloprama in zaviralca MAO-A, kot npr. moklobemid, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če je takšna kombinacija potrebna, je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom in povečati klinični nadzor.

Reverzibilni neselektivni zaviralec MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni zaviralec MAO in ga ne bi smeli dajati bolnikom, ki se zdravijo z escitalopramom. Če je kombinacija potrebna, je linezolid treba dajati v najmanjših priporočenih odmerkih in bolnika skrbno klinično spremljati (glejte poglavje 4.3).

Ireverzibilni selektivni zaviralec MAO-B (selegilin)

Ob sočasni uporabi selegilina (ireverzibilni zaviralec MAO-B) je zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma potrebna previdnost. Potrjena je bila varnost sočasne uporabe selegilina v odmerku do 10 mg na dan in racemata citaloprama.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Podaljšanje intervala QT

Farmakokinetične in farmakodinamične študije z escitalopramom v kombinaciji z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, niso bile izvedene. Aditivnega učinka escitaloprama in teh zdravil ni mogoče izključiti, zato je sočasna uporaba escitaloprama z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, pimoqid, haloperidol), triciklični antidepresivi, določena protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, intravenski eritromicin, pentamidin, zdravila proti malariji, zlasti halofantrin), določeni antihistaminiki (astemizol, mizolastin), kontraindicirana.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba serotoninergičnih zdravil (npr. tramadola, buprenorfina, sumatriptana in drugih triptanov) lahko privede do serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki znižujejo prag za epileptične napade

Zdravila iz skupine SSRI lahko znižajo prag za epileptične napade. Previdnost je potrebna ob sočasni uporabi drugih zdravil, ki tudi lahko znižajo prag za epileptične napade (npr. antidepresivi (triciklični, SSRI), nevroleptiki (fenotiazini, tioksanteni in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol).

Litij, triptofan

Obstajajo poročila o povečanem učinku zdravil iz skupine SSRI ob sočasni uporabi litija ali triptofana, zato je ob sočasni uporabi teh zdravil in zdravil iz skupine SSRI potrebna previdnost.

Šentjanževka

Sočasna uporaba zdravil iz skupine SSRI in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do pogostejših neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Zaradi sočasne uporabe escitaloprama in peroralnih antikoagulantov se lahko spremenijo antikoagulantni učinki. Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antikoagulate, je treba ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s escitalopramom skrbno spremljati koagulacijo (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko poveča nagnjenost h krvavitvam (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Ob jemanju escitaloprama in sočasnem pitju alkohola ni pričakovati farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij. Tako kot pri drugih psihotropnih zdravilih se kombinacija z alkoholom odsvetuje.

Zdravila, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemijo

Pri sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemijo, je potrebna previdnost, saj ti stanji povečata tveganje za maligne aritmije (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprama

Presnova escitaloprama v glavnem poteka prek CYP2C19. Pri presnovi lahko sodelujeta tudi CYP3A4 in CYP2D6, vendar v manjšem obsegu. Razgradnja glavnega presnovka S-DCT (demetiliran escitalopram) je, kot kaže, delno katalizirana s CYP2D6.

Sočasna uporaba escitaloprama in omeprazola (ki je zaviralec CYP2C19) v odmerku 30 mg enkrat na dan je povzročilo zmerno (približno 50 %) povečanje koncentracije escitaloprama v plazmi.

Sočasna uporaba escitaloprama in cimetidina (ki je srednje močan splošni encimski zaviralec) v odmerku 400 mg dvakrat na dan je povzročila zmerno (približno 70 %) povečanje plazemske koncentracije escitaloprama. Pri dajanju escitaloprama v kombinaciji s cimetidinom je priporočljiva previdnost. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP2C19 (npr. omeprazola, esomeprazola, flukonazola, fluvoksamina, lansoprazola, tiklopidina) ali cimetidina je torej potrebna previdnost. Na osnovi opazovanja neželenih učinkov med sočasnim zdravljenjem bo morda treba odmerek escitaloprama zmanjšati.

Vpliv escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil

Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Previdnost je zato potrebna ob sočasni uporabi zdravil z ozkim terapevtskim oknom, katerih presnova večinoma poteka prek tega encima (npr. flekainid, propafenon in metoprolol, kadar se ga uporablja za srčno popuščanje). Podobno velja za nekatera zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje in se v glavnem presnavljajo prek CYP2D6 (npr. antidepresivi dezipramin, klomipramin in nortriptilin ali antipsihotiki risperidon, tioridazin in haloperidol). Morda je potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasna uporaba dezipramina ali metoprolola je v obeh primerih povzročila dvakratno povečanje koncentracije teh dveh substratov encima CYP2D6 v plazmi.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je escitalopram lahko šibek zaviralec CYP2C19. Pri sočasni uporabi zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C19, je zato potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi escitaloprama pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu, so na voljo le omejeni klinični podatki

V študijah na živalih so ugotovili reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Ecytara se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in samo po tehtnem razmisleku glede koristi in tveganj zdravljenja.

Novorojenčke mater, ki z jemanjem escitaloprama nadaljujejo tudi v kasnejših obdobjih nosečnosti, zlasti v tretjem trimesečju, je treba opazovati. Nenadnemu prenehanju zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Pri novorojenčkih žensk, ki so v kasnejših obdobjih nosečnosti jemale SSRI/SNRI, so navajali naslednje učinke: dihalno stisko, cianozo, apnejo, napade/krče, nestabilno telesno temperaturo, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemijo, hipertonijo, hipotonijo, hiperrefleksijo, tremor, živčnost, razdražljivost, otopelost, neprestan jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotonergičnih učinkov ali pa gre za odtegnitvene simptome. V večini primerov do zapletov pride takoj ali kmalu (< 24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN – persistent pulmonary hypertension in the newborn). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji pa se na 1000 nosečnosti pojavita 1 do 2 primera PPHN.

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Dojenje

Pričakovano je, da se escitalopram izloča v materino mleko, zato med zdravljenjem dojenje odsvetujemo.

Plodnost

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila o uporabi nekaterih zdravil iz skupine SSRI pri ljudeh so pokazala, da je vpliv na kakovost sperme reverzibilen.

Do sedaj niso opazili nobenega vpliva na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

PI Text016143_2	- Updated:	Page 8 of 16
JAZMP-IB/017-20.9.2022		

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Čeprav je bilo ugotovljeno, da escitalopram ne vpliva na intelektualne in psihomotorične sposobnosti, lahko katero koli psihoaktivno zdravilo poslabša presojo ali sposobnosti. Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo lahko vpliva na njihove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki se najpogosteje pojavijo v prvem ali drugem tednu zdravljenja in so običajno manj intenzivni in pogosti v nadaljevanju zdravljenja.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavljajo pri zdravilih iz skupine SSRI in so jih prav tako poročali za escitalopram bodisi v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, bodisi v obliki spontanih poročil po začetku trženja zdravila, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost pojavljanja je povzeta po kliničnih študijah in ni korigirana glede na placebo.

Pogostnost je opredeljena kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	neustrezno izločanje ADH
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit, povečan apetit, povečanje telesne mase
	občasni	zmanjšanje telesne mase
	neznana pogostnost	hiponatriemija, anoreksija ¹
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost, nemir, nenavadne sanje, zmanjšan libido ženske: anorgazmija
	občasni	bruksizem, vznemirjenost, živčnost, panični napadi, zmedenost
	redki	napadalnost, depersonalizacija, halucinacije
	neznana pogostnost	manija, razmišljanje o samomoru, samomorilno vedenje ²
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	nespečnost, zaspanost, omotica, parestezija, tremor
	občasni	motnje okusa, motnje spanja, sinkopa
	redki	serotoninski sindrom
	neznana	diskinezija, motnje gibov, konvulzije,

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	pogostnost	psihomotorični nemir/akatizija ¹
Očesne bolezni	občasni	midriaza, motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Srčne bolezni	občasni	tahikardija
	redki	bradikardija
	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, ventrikularna aritmija, vključno s torsade de pointes
Žilne bolezni	neznana pogostnost	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	sinusitis, zehanje
	občasni	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	driska, zaprtje, bruhanje, suha usta
	občasni	krvavitve v prebavilih (vključno z rektalnimi krvavitvami)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatitis, neustrezne vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	pogosti	povečano potenje
	občasni	urtikarija, alopecija, izpuščaj, pruritus
	neznana pogostnost	ekhimoze, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	pogosti	artralgija, mialgija
Bolezni sečil	neznana pogostnost	retencija urina
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	moški: motnje ejakulacije, impotenca
	občasni	ženske: metroragija, menoragija
	neznana pogostnost	galaktoreja, poporodna krvavitev ³ moški: priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura
	občasni	edem

¹ Te učinke so navajali za terapevtski razred SSRI

² Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z escitalopramom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavje 4.4).

³ O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Podaljšanje intervala QT

V obdobju trženja zdravila so predvsem pri bolnicah s hipokaliemijo ali z že obstoječim podaljšanjem intervala QT ali drugimi srčnimi boleznimi poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s *Torsade de Pointes* (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 in 5.1).

Razredni učinki

Epidemiološke raziskave, izvedene pri bolnikih, starih 50 let ali več, so pokazale povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, zdravljenih z zdravili iz skupine SSRI in tricikličnimi antidepresivi (TCA). Mehanizem, ki privede do tega tveganja ni znan.

Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje zdravljenja z zdravili iz skupine SSRI/SNRI (še zlasti če je nenadno) običajno privede do odtegnitvenih simptomov. Najpogosteje so navajali naslednje neželene reakcije: omotico, motnje

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zaznavanja (vključno s parestezijami in občutki, podobni električnim šokom), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, navzeo in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti odzivi blagi do zmerni in minejo sami od sebe, pri nekaterih bolnikih pa so lahko resnejši in/ali trajajo dlje časa. Priporoča se, postopno prenehanje z manjšanjem odmerkov, ko zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Klinični podatki o prevelikem odmerjanju escitaloprama so omejeni, veliko primerov pa vključuje tudi sočasne prevelike odmerke drugih zdravil. V večini primerov so navajali blage simptome ali pa simptomov ni bilo. Redko so poročali o smrtnih primerih zaradi prevelikega odmerjanja escitaloprama uporabljenega samostojno; večina teh primerov je vključevala sočasno prekomerno odmerjanje drugih zdravil. Uporaba od 400 mg do 800 mg samega escitaloprama ni povzročila hudih simptomov.

Simptomi

Simptomi, ki so jih opazili pri dokumentiranem prevelikem odmerku escitaloprama, so bili večinoma povezani z osrednjim živčevjem (od omotice, tremorja in vznemirjenosti do redkih primerov serotoninškega sindroma, konvulzij in kome), prebavili (navzea/bruhanje), srčno-žilnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala QT in aritmija) in ravnovesnim stanjem elektrolitov v tekočinah (hipokaliemija, hiponatriemija).

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Potrebno je vzpostaviti in vzdrževati prehodnost dihalne poti, primerno oksigenacijo in respiratorno funkcijo. Razmisliti je treba o izpiranju želodca in uporabi aktivnega oglja. Ob zaužitju prevelikih odmerkov je treba opraviti izpiranje želodca takoj, ko je to mogoče. Priporočeno je spremljanje vitalnih znakov in srčnega delovanja ter splošni podporni ukrepi. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali z bradiaritmijami, pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih s spremenjeno presnovo, npr. zaradi jetrne okvare, je v primeru prevelikega odmerjanja priporočljivo spremljanje EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, selektivni zaviralci privzema serotonina, oznaka ATC: N06AB10.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Mehanizem delovanja

Escitalopram je selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (5-HT) z veliko afiniteto za primarna mesta vezave. S tisočkrat manjšo afiniteto se veže tudi na alosterično mesto na serotoninemskem transporterju. Escitalopram kaže le malo ali nobene afinitete za različne receptorje, kot so 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminske D₁ in D₂, za adrenoreceptorje α_1 , α_2 in β , histaminske receptorje H₁, holinergične muskarinske, benzodiazepinske in opioidne receptorje.

Zaviranje ponovnega privzema 5-HT je edini verjetni način delovanja escitaloprama in pojasnjuje njegove farmakološke in klinične učinke.

Farmakodinamični učinki

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji z meritvami EKG pri zdravih osebah je bila pri odmerku 10 mg na dan sprememba intervala QTc (Fridericijev popravek) glede na izhodiščno vrednost 4,3 ms (90 % IZ: 2,2; 6,4), pri odmerku, ki je večji od terapevtskega 30 mg na dan pa 10,7 ms (90 % IZ: 8,6; 12,8) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).

Klinična učinkovitost in varnost

Hude depresivne epizode

Escitalopram je bil dokazano učinkovit v akutnem zdravljenju hudih depresivnih epizod v treh od štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kratkotrajnih (8 tedenskih) raziskavah. V dolgotrajni raziskavi preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko odprto zdravljenje z escitalopramom po 10 mg ali 20 mg na dan, naključno razdeljenih v skupino, ki je še naprej prejela enak odmerek zdravila kot prej, ali pa v skupino s placebom. Raziskava je trajala do 36 tednov. V tej raziskavi je pri bolnikih, ki so 36 tednov prejeli escitalopram, preteklo bistveno več časa do ponovitve bolezni kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

Socialna anksiozna motnja

Escitalopram je bil učinkovit v treh kratkotrajnih raziskavah (12 tednov) in tudi pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni raziskavi preprečevanja ponovitve socialne anksiozne motnje. V 24-tedenski raziskavi določanja odmerkov so dokazali, da so učinkoviti odmerki po 5 mg, 10 mg in 20 mg na dan.

Generalizirana anksiozna motnja

Escitalopram je bil učinkovit v odmerkih po 10 mg in 20 mg dnevno v vseh štirih s placebom nadzorovanih študijah.

Po združenih podatkih iz treh študij s podobno zasnovi, ki so zajele 421 bolnikov, zdravljenih z escitalopramom in 419 bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo odzivnih 47,5 % oz. 28,9 % bolnikov, v remisiji pa je bilo 37,1 % oz. 20,8 % bolnikov. Učinek je bil opazen od prvega tedna dalje.

Vzdrževanje učinkovitost escitaloprama v odmerku po 20 mg dnevno je bilo dokazano v randomizirani, 24- do 76-tedenski študiji vzdrževanja učinkovitosti pri 373 bolnikih, ki so se odzvali v začetnem 12-tedenskem odprtem obdobju zdravljenja.

Obsesivno-kompulzivna motnja

V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji se je glede na skupni rezultat Y-BOCS escitalopram v odmerku po 20 mg od placeba razlikoval po 12 tednih. Po 24 tednih sta bila oba odmerka escitaloprama, 10 mg in 20 mg na dan, superiorna placebo. Preprečevanje ponovitve je bilo dokazano za odmerka po 10 mg in 20 mg escitaloprama na dan pri bolnikih, ki so se v 16-tedenskem odprtem obdobju odzvali na escitalopram in nato nadaljevali s 24-tedenskim randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim obdobjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija je skoraj popolna in neodvisna od zaužitja hrane. Povprečni čas do največje koncentracije

PI Text016143_2	- Updated:	Page 12 of 16
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

v plazmi (povprečni T_{max}) je 4 ure po večkratnih odmerkih. Kot pri racematu citalopramu naj bi bila pričakovana absolutna biološka uporabnost escitaloprama okoli 80-odstotna.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve ($V_{d,B/F}$) po peroralnem jemanju je 12 do 26 l/kg. Na plazemske beljakovine se veže manj kot 80 % escitaloprama in njegovih glavnih presnovkov.

Biotransformacija

Escitalopram se v jetrih presnavlja v demetilirane in didemetilirane presnovke. Oboji so farmakološko aktivni. Alternativno se dušik lahko oksidira v dušikove oksidne presnovke. Tako osnovna spojina kot presnovki se delno izločajo kot glukuronidi. Po večkratnih odmerkih znašajo povprečne koncentracije demetiliranih presnovkov navadno 28 do 31 %, povprečne koncentracije didemetiliranih presnovkov pa navadno manj kot 5 % koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama v demetilirane presnovke poteka predvsem prek CYP2C19, v manjši meri lahko sodelujeta tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) po večkratnih odmerkih je okoli 30 ur, plazemski očistek po peroralnem odmerjanju (Cl_{oral}) pa je okoli 0,6 l/min. Razpolovni čas glavnih presnovkov je pomembno daljši.

Predvideva se, da se escitalopram in njegovi glavni presnovki izločajo tako skozi jetra (metabolno) kot skozi ledvice, z večino odmerka, izločenega v urinu.

Linearnost

Farmakokinetika je linearna. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v približno v 1 tednu. Povprečne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 50 nmol/l (razpon od 20 nmol/l do 125 nmol/l) so dosežene ob dnevnem odmerku 10 mg.

Starejši bolniki (več kot 65 let)

Kot kaže, se escitalopram pri starejših bolnikih izloča počasneje kot pri mlajših. Sistemska izpostavljenost (AUC) je pri starejših za približno 50 % večja kot pri mladih zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšana jetrna funkcija

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (kriterija A in B po Child-Pughu) je bil razpolovni čas escitaloprama približno dvakrat daljši, izpostavljenost zdravilu pa približno za 60 % večja kot pri osebah z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšana ledvična funkcija

Pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo (kreatininski očistek 10–53 ml/min oz. 0,1666–0,8833 ml/s), ki so jemali racemat citaloprama, so opazili podaljšan razpolovni čas in nekoliko večjo izpostavljenost bolnikov zdravilu. Plazemskih koncentracij presnovkov niso spremljali, vendar so lahko povečane (glejte poglavje 4.2).

Polimorfizem

Pri bolnikih, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19 so opazili dvakrat večjo koncentracijo escitaloprama v plazmi (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmanjšano encimsko funkcijo CYP2D6 niso opazili večje izpostavljenosti zdravilu (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z escitalopramom niso opravili vseh klasičnih predkliničnih raziskav, ker so premostitvene toksikokinetične in toksikološke raziskave s citalopramom in escitalopramom na podganah pokazale, da imata podoben profil.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vse podatke, ki so značilni za citalopram, lahko prenesemo na escitalopram.

V primerjalnih toksikoloških raziskavah na podganah sta escitalopram in citalopram povzročila kardiotoksičnost, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, po več tednih dajanja odmerkov, ki so povzročili splošno toksičnost. Kardiotoksičnost naj bi bila povezana z največjimi plazemskimi koncentracijami, ne pa s sistemsko izpostavljenostjo (AUC). Največje plazemske koncentracije, pri katerih ni bilo opaziti nobenega učinka, so bile osemkrat večje od največjih plazemskih koncentracij pri klinični uporabi, medtem ko je bila površina pod krivuljo (AUC) za escitalopram samo tri- do štirikrat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pri citalopramu so bile vrednosti AUC S-enantiomere šest- do sedemkrat večje od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Ti rezultati so bili verjetno povezani s povečanim vplivom na biogene amine oziroma, sekundarno, na primarne farmakološke učinke; vodili so v hemodinamične učinke (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishemijo. Vendar natančen mehanizem kardiotoksičnosti pri podganah ni jasen. Klinične izkušnje s citalopramom in podatki iz kliničnih raziskav z escitalopramom ne kažejo na klinično pomembnost teh ugotovitev.

Pri podganah so po dolgotrajnem dajanju escitaloprama in citaloprama ugotovili povečano vsebnost fosfolipidov v nekaterih tkivih (pljučih, obmodku, jetrih). Spremembe v obmodku in jetrih so opazili pri podobni izpostavljenosti kot pri človeku. Vendar so spremembe reverzibilne po prenehanju zdravljenja. Akumulacijo fosfolipidov (fosfolipidozo) pri živalih so opazili pri številnih kationskih ampifilnih zdravilih. Ni znano, ali je ta fenomen pomemben tudi za človeka.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri podganah so ugotovili embriotoksične učinke (zmanjšano fetalno težo in reverzibilno upočasnjeno osifikacijo) pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki je presegala izpostavljenost pri klinični uporabi. Niso opazili povečanega pojava malformacij. Raziskava, ki je zajela predporodno in poporodno obdobje, je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem dojenja pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki presega izpostavljenost pri klinični uporabi. Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram v odmerkih, ki močno presegajo odmerke uporabljene pri ljudeh, povzroča znižanje indeksov plodnosti in nosečnosti, zmanjšanje števila implantacij ter nenormalno spermo.

Za escitalopram tovrstnih podatkov pri živalih ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
krospovidon (E1202)
povidon (E1201)
mikrokristalna celuloza (E460)
predgelirani škrob
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

PI Text016143_2	- Updated:	Page 14 of 16
JAZMP-IB/017-20.9.2022		

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete po 5 mg in 20 mg

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 56 filmsko obloženih tablet (8 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Filmsko obložene tablete po 10 mg

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 56 filmsko obloženih tablet (8 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 90 filmsko obloženih tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/00523/001-006

H/08/00523/025-027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 10. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 10. 2013

PI Text016143_2	- Updated:	Page 15 of 16
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.9.2022