

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Escitalopram Pfizer 5 mg filmsko obložene tablete
Escitalopram Pfizer 10 mg filmsko obložene tablete
Escitalopram Pfizer 15 mg filmsko obložene tablete
Escitalopram Pfizer 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Escitalopram Pfizer 5 mg: Ena tableta vsebuje 5 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Escitalopram Pfizer 10 mg: Ena tableta vsebuje 10 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Escitalopram Pfizer 15 mg: Ena tableta vsebuje 15 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Escitalopram Pfizer 20 mg: Ena tableta vsebuje 20 mg escitaloprama (v obliki oksalata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Escitalopram Pfizer 5 mg: Bele do sivo bele, okrogle, filmsko obložene, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'F' na eni strani in '53' na drugi strani.

Escitalopram Pfizer 10 mg: Bele do sivo bele, ovalne, filmsko obložene, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'F' na eni strani in '54' na drugi strani, pri čemer se med '5' in '4' nahaja globoka razdelilna zarez.

Escitalopram Pfizer 15 mg: Bele do sivo bele, ovalne, filmsko obložene, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'F' na eni strani in '55' na drugi strani, pri čemer se med '5' in '5' nahaja globoka razdelilna zarez.

Escitalopram Pfizer 20 mg: Bele do sivo bele, ovalne, filmsko obložene, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'F' na eni strani in '56' na drugi strani, pri čemer se med '5' in '6' nahaja globoka razdelilna zarez.

10 mg, 15 mg in 20 mg tablete se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje epizod velike 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

Varnosti odmerkov, večjih od 20 mg na dan, niso dokazali.
Escitalopram dajemo v enkratnem dnevnem odmerku, z ali brez hrane.

Epizode velike depresije

Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika lahko odmerek zvišamo na največ 20 mg na dan.

Običajno so potrebni 2 do 4 tedni, da dosežemo antidepresivni odziv. Po odpravi simptomov je treba nadaljevati z zdravljenjem vsaj še 6 mesecev, da se antidepresivni učinek utrdi.

Panična motnja z agorafobijo ali brez nje

V prvem tednu zdravljenja je priporočen odmerek 5 mg, ki ga lahko nato zvišamo na 10 mg na dan. Glede na odziv posameznega bolnika lahko odmerek pozneje zvišamo na največ 20 mg na dan.

Največji učinek dosežemo po približno 3 mesecih. Zdravljenje traja več mesecev.

Socialna anksiozna motnja

Običajni odmerek je 10 mg na dan. Običajno so potrebni 2 do 4 tedni, da dosežemo izboljšanje simptomov.

Glede na bolnikov odziv na zdravljenje lahko odmerek zmanjšamo na 5 mg ali zvišamo na največ 20 mg na dan.

Socialna anksiozna motnja je duševna motnja s kroničnim potekom, zato je za utrditev odziva priporočeno zdravljenje, ki traja 12 tednov. Pri bolnikih, ki so se odzivali na zdravljenje, so v obdobju 6 mesecev preučevali dolgotrajno zdravljenje, ki lahko pride v poštev pri posameznih bolnikih za preprečitev ponovitve bolezni; koristi zdravljenja je treba ocenjevati v rednih časovnih presledkih.

Socialna anksiozna motnja je dobro opredeljena diagnostična terminologija specifične motnje, ki se je ne sme zamenjevati s pretirano sramežljivostjo. Zdravljenje z zdravili je indicirano le, če motnja pomembno moti poklicne in socialne dejavnosti.

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

Generalizirana anksiozna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika je odmerek mogoče zvišati na največ 20 mg na dan.

Dolgotrajno zdravljenje pri odzivnih bolnikih so vsaj 6 mesecev preučevali pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 20 mg na dan. Koristi zdravljenja in odmerke je treba ponovno ocenjevati v rednih časovnih presledkih (glejte poglavje 5.1).

Obsesivno-kompulzivna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika je odmerek mogoče zvišati na največ 20 mg na dan.

Ker je obsesivno-kompulzivna motnja kronična bolezen, je treba bolnike zdraviti dovolj dolgo, da simptomi pri njih zagotovo minejo. Koristi zdravljenja in odmerke je treba ponovno ocenjevati v rednih časovnih presledkih (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

V poštev pridejo za polovico manjši začetni odmerki od običajno priporočenih in manjši največji odmerek (glejte poglavje 5.2).

Učinkovitosti escitaloprama pri socialni anksiozni motnji pri starejših bolnikih niso preučevali.

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Escitaloprama ne smemo uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z zelo izrazito zmanjšanim delovanjem ledvic (CL_{CR} manj kot 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je v prvih 2 tednih priporočen začetni dnevni odmerek 5 mg. Glede na odziv pri posameznem bolniku lahko odmerek zvišamo na 10 mg na dan. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter je priporočena previdnost in še posebno pazljivo prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s počasnim presnavljanjem preko CYP2C19

Za bolnike, pri katerih presnavljanje s CYP2C19 poteka počasi, je priporočeni začetni dnevni odmerek v prvih 2 tednih zdravljenja 5 mg na dan. Glede na odziv pri posameznem bolniku lahko odmerek zvišamo na 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prekinitvi zdravljenja

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati. Da bi zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov ob prekinitvi zdravljenja z escitalopramom, je treba odmerek zmanjševati postopoma, v obdobju najmanj 1 do 2 tednov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali ob prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s predhodno predpisanim odmerkom. Zdravnik lahko nato zdravljenje nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za escitalopram ali katerokoli pomožno snov.

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma z agitacijo, tremorjem, hipertermijo, itn. (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija escitaloprama z reverzibilnimi zaviralci MAO-A (npr. moklobemid) ali reverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO linezolidom je kontraindicirana zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spodaj navedena posebna opozorila in previdnostni ukrepi se nanašajo na zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina, SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Escitalopram Pfizer ne smemo uporabiti za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanih pogostejše opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločimo za zdravljenje, moramo bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, odraščanjem, kognitivnim in vedenjskim razvojem.

Paradokсна anksioznost

Pri nekaterih bolnikih s panično motnjo lahko na začetku zdravljenja z antidepresivnimi zdravili pride do okrepitev simptomov anksioznosti. Ta paradokсна reakcija običajno mine po prvih 2 tednih neprekinjenega zdravljenja. Priporočena je uporaba manjšega začetnega odmerka, da se tako zmanjša možnost pojava anksioznih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Epileptični napadi

Zdravljenje z escitalopramom je treba prekiniti, če se pri bolniku pojavijo epileptični napadi, ali če se pogostnost takih napadov poveča (pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Uporabi SSRI se je treba izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike, pri katerih je epilepsija pod nadzorom, pa je treba skrbno spremljati.

Manija

SSRI je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli manijo ali hipomanijo. Z dajanjem SSRI je treba prenehati pri vsakem bolniku, ki vstopa v manično fazo.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje z SSRI vpliva na uravnavanje ravni glukoze v krvi (hipoglikemija ali hiperglikemija). Morda bo potrebno prilagajanje odmerka insulina in/ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse 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, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja 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 pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja, kot pri uporabi placeba. Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej 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 ali misli na samomor in na neobičajne spremembe vedenja, ter da se morajo v primeru, da se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporabo SSRI oziroma SNRI (zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina) povezujejo z razvojem akatizije, za katero je značilna subjektivno neprijetna ali moteča vznemirjenost in potreba po gibanju, kar pogosto spremlja nezmožnost, da bi bolnik mirno sedel ali stal. Verjetnost, da bo do tega prišlo, je največja v prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je povečevanje odmerka lahko škodljivo.

Hiponatriemija

V zvezi z uporabo SSRI so redko poročali o hiponatriemiji, do katere verjetno pride zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone), večinoma pa izzveni po prekinitvi zdravljenja. Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiponatriemije (npr. starejši bolniki, bolniki s cirozo ali bolniki, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da povzročajo hiponatriemijo).

Krvavitve

Pri uporabi SSRI so poročali o nenormalnih krvavitvah v koži, kot so ekhimoze in purpura. Previdnost je priporočena pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, predvsem ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, zdravil, za katera je znano, da vplivajo na funkcijo trombocitov (npr. atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila, tiklopidin in dipiridamol), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ker so klinične izkušnje s sočasno uporabo SSRI in EKT omejene, je priporočena previdnost.

Serotoninski sindrom

Previdnost je potrebna, če escitalopram uporabljamo sočasno z zdravili, ki imajo serotoninergične učinke, kot so sumatriptan in drugi triptani, tramadol in triptofan.

V redkih primerih so poročali o serotoninskem sindromu pri bolnikih, ki so hkrati jemali SSRI in serotoninergična zdravila. Kombinacija simptomov, kot so agitacija, tremor, mioklonus in hipertermija, lahko kaže na razvoj tega sindroma. Če pride do tega, je treba takoj prekiniti zdravljenje s SSRI in serotoninergičnimi zdravili ter uvesti simptomatsko zdravljenje.

Šentjanževka

Sočasna uporaba SSRI in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ima lahko za posledico povečano pogostnost pojavljanja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitveni simptomi, ki so jih opažali pri prekinitvi zdravljenja

Odtegnitveni simptomi pogosto spremljajo prekinitvev zdravljenja, še zlasti če ga prekinemo nenadoma (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki, ki so jih opažali ob prekinitvi zdravljenja, pojavljali pri približno 25 % bolnikov, ki so se zdravili z escitalopramom, in pri 15 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in odmerka zdravila ter s hitrostjo zmanjševanja odmerka. Najpogosteje so poročali o reakcijah, kot so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih dražljajev), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, znojenje, glavobol, driska, palpitanje, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi.

Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, obstajajo pa tudi zelo redka poročila o pojavu teh simptomov pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek. Na splošno ti simptomi izzvenijo sami od sebe in običajno prenehajo v 2 tednih, pri nekaterih posameznikih pa so lahko prisotni daljši čas (2 do 3 mesece ali dlje). Zato je priporočeno, da pri prekinitvi zdravljenja odmerke escitaloprama postopno zmanjšujemo v obdobju več tednov ali mesecev, skladno z bolnikovimi potrebami (glejte "Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo ob prekinitvi zdravljenja" poglavje 4.2).

Koronarna srčna bolezen

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj je potrebna previdnost pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (glejte poglavje 5.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Kombinacije, ki so kontraindicirane:

Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO:

Opisani so bili primeri resnih reakcij pri bolnikih, ki so prejeli SSRI skupaj z neselektivnimi, ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), in pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje s SSRI pred kratkim prekinili, začelo pa se je zdravljenje s takim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3). V nekaterih primerih je pri bolnikih prišlo do serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi, ireverzibilnimi zaviralci MAO. Zdravljenje z escitalopramom se lahko začne 14 dni po prekinitvi zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO. Po prekinitvi zdravljenja z escitalopramom mora preteči vsaj 7 dni, preden se lahko začne zdravljenje z neselektivnim ireverzibilnim zaviralcem MAO.

Reverzibilni, selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)

Zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma je uporaba escitaloprama skupaj z zaviralcem MAO-A, kot je moklobemid, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če se izkaže, da je takšna kombinacija potrebna, je treba zdravljenje začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom, klinični nadzor pa mora biti okrepljen.

Reverzibilni, neselektivni zaviralec MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni zaviralec MAO in ga pri bolnikih, ki se zdravijo z escitalopramom, ne smemo uporabljati. Če se izkaže, da je takšna kombinacija potrebna, je treba uporabiti najmanjše odmerke in ob bolnika skrbno klinično spremljati (glejte poglavje 4.3).

Ireverzibilni, selektivni zaviralec MAO-B (selegilin)

Ob sočasni uporabi selegilina (ireverzibilni zaviralec MAO-B) je potrebna previdnost zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma. Odmerke selegilina do 10 mg na dan so varno dajali skupaj s citalopramom, ki je racemat.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost:

Serotoninergična zdravila

Sočasno dajanje skupaj s serotoninergičnimi zdravili (npr. s tramadolom, sumatriptanom in drugimi triptani) lahko privede do serotoninskega sindroma.

Zdravila, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov

SSRI lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je priporočena, kadar se sočasno uporabljajo druga zdravila, ki lahko znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov (npr. antidepresivi (triciklični, SSRI), nevroleptiki (fenotiazini, tioksanteni in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol).

Litij, triptofan

Poročali so o okrepljenih učinkih, kadar so SSRI dajali skupaj z litijem ali triptofanom, zato je pri sočasni uporabi SSRI skupaj s temi zdravili potrebna previdnost.

Šentjanževka

Sočasna uporaba SSRI in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do povečane pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Kadar escitalopram uporabljamo sočasno s peroralnimi antikoagulanti, lahko pride do spremenjenih antikoagulacijskih učinkov. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulate, je treba ob začetku ali ukinitvi zdravljenja z escitalopramom skrbno spremljati strjevanje krvi (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča nagnjenost h krvavitvam (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Med escitalopramom in alkoholom ni pričakovati nobenih farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij. Vendar pa, tako kot pri drugih psihotropnih zdravilih, kombinacija z alkoholom ni priporočljiva.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprana

Presnova escitaloprana v glavnem poteka preko CYP2C19. Pri presnovi lahko sodelujeta tudi CYP3A4 in CYP2D6, vendar v manjšem obsegu. Kaže, da je presnova glavnega presnovka S-DCT (demetiliran escitalopram) delno katalizirana s CYP2D6.

Sočasno dajanje escitaloprana in omeprazola (v odmerku 30 mg enkrat na dan; zaviralec CYP2C19) je povzročilo zmerno (približno 50 %) zvišanje koncentracije escitaloprana v plazmi.

Sočasno dajanje escitaloprana in cimetidina (v odmerku 400 mg dvakrat na dan; srednje močan splošni encimski zaviralec) je povzročilo zmerno (približno 70 %) zvišanje koncentracije escitaloprana v plazmi. Zato je potrebna previdnost, kadar escitalopram uporabljamo sočasno z zaviralci CYP2C19 (kot so npr. omeprazol, esomeprazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ali s cimetidinom. Med sočasnim zdravljenjem bi na podlagi spremljanja neželenih učinkov utegnilo biti potrebno zmanjšanje odmerka escitaloprana.

Vpliv escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil

Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Previdnost je priporočljiva, kadar escitalopram dajemo sočasno z zdravili, pri katerih presnova večinoma poteka preko tega encima in imajo ozek terapevtski indeks, npr. flekainid, propafenon in metoprolol (kadar se uporablja pri srčnem popuščanju), ali z nekaterimi zdravili, ki delujejo na osrednji živčni sistem in se v glavnem presnavljajo prek CYP2D6, npr. antidepresivi (kot so desimipramin, klomipramin in nortriptilin) ali antipsihotiki (kot so risperidon, tioridazin in haloperidol). Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasna uporaba skupaj z desimipraminom ali metoprololom je imela v obeh primerih za posledico dvakratno zvišanje ravni teh dveh substratov encima CYP2D6 v plazmi.

V študijah *in vitro* se je pokazalo, da escitalopram lahko tudi blago zavira CYP2C19. Pri sočasni uporabi zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C19, je zato priporočena previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Glede uporabe escitaloprama med nosečnostjo je na voljo le malo kliničnih podatkov.

V študijah škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki so jih z escitalopramom opravili pri podganah, so ugotovili škodljive vplive na zarodek oziroma na plod, ne pa povečane pogostnosti pojavljanja malformacij (glejte poglavje 5.3).

Escitaloprama se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni nujno potrebno in le po skrbni presoji razmerja med tveganjem in koristjo.

Novorojenčke je treba spremljati, če so matere z jemanjem escitaloprama nadaljevale tudi v zadnjih obdobjih nosečnosti, še posebno v tretjem trimesečju. Med nosečnostjo se je treba izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja.

Kadar nosečnice jemljejo SSRI oziroma SNRI v zadnjih obdobjih nosečnosti, se pri novorojenčkih lahko pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nestabilna telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertonijska, hipotonijska, hiperrefleksija, tremor, živčnost, razdražljivost, letargija, neprestan jok, somnolenca in težave pri spanju. Ti simptomi bi lahko bili posledica serotoninergičnih učinkov ali pa gre lahko za odtegnitvene simptome. V večini primerov se zapleti začnejo pojavljati takoj ali kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za nastanek primarne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN - Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1.000 nosečnosti. V splošni populaciji pride do 1 do 2 primerov PPHN na 1.000 nosečnosti.

Dojenje

Pričakovati je, da se escitalopram izloča v materino mleko.

Med zdravljenjem zato dojenje ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Čeprav je bilo ugotovljeno, da escitalopram ne vpliva na intelektualne funkcije ali psihomotorične sposobnosti, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo neugodno vpliva na presojo ali sposobnosti. Bolnike je treba opozoriti, da obstaja tveganje, da pride do vpliva zdravila na sposobnost za vožnjo in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki se najpogosteje pojavljajo v prvem ali drugem tednu zdravljenja, njihova izrazitost in pogostnost pa se z nadaljevanjem zdravljenja običajno zmanjšujeta.

Neželeni učinki, za katere je znano, da jih povzročajo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), in o katerih so poročali tudi pri escitalopramu, bodisi pri s placebom nadzorovanih kliničnih študijah, ali kot o spontanah dogodkih po začetku trženja, so navedeni v nadaljevanju glede na organske sisteme in pogostnost pojavljanja.

Pogostnosti pojavljanja so vzete iz kliničnih študij in niso korigirane glede na placebo.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov 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 ($\leq 1/10.000$) ali neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	ni znano	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	redko	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	ni znano	neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona (ADH)
Presnovne in prehranske motnje	pogosto	zmanjšan tek, povečan tek, povečanje telesne mase
	občasno	zmanjšanje telesne mase
	ni znano	hiponatriemija, anoreksija ²
Psihiatrične motnje	pogosto	anksioznost, nemir, nenavadne sanje zmanjšan libido pri ženskah in moških anorgazmija pri ženskah
	občasno	bruksizem, agitacija, živčnost, napadi panike, stanje zmedenosti
	redko	napadalnost, depersonalizacija, halucinacije
	ni znano	manija, razmišljanje o samomoru samomorilno vedenje ¹
Bolezni živčevja	pogosto	nespečnost, somnolenca, omotica, parestezije, tremor
	občasno	motnje okusa, motnje spanja, sinkopa
	redko	serotoninski sindrom
	ni znano	diskinezija, motnje gibov, konvulzije, psihomotorični nemir/akatizija ²
Očesne bolezni	občasno	midriaza, motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasno	tinitus
Srčne bolezni	občasno	tahikardija
	redko	bradikardija
	ni znano	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Žilne bolezni	ni znano	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosto	sinuzitis, zehanje
	občasno	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosto	navzea
	pogosto	driska, zaprtje, bruhanje, suha usta
	občasno	krvavitve v prebavilih (vključno z rektalno krvavitvijo)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	ni znano	hepatitis, nenormalne vrednosti pri testih delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosto	močnejše potenje
	občasno	koprivnica, alopecija, izpuščaji, pruritus
	ni znano	ekhimoze, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosto	artralgija, mialgija
Bolezni sečil	ni znano	zastajanje urina
Motnje reprodukcije in dojk	pogosto	moški: motnje ejakulacije, impotenca
	občasno	ženske: metroragija, menoragija

	ni znano	galaktoreja priapizem pri moških
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosto	utrujenost, pireksija
	občasno	edemi

¹ Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z escitalopramom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavje 4.4).

² O teh dogodkih so poročali pri zdravih iz skupine SSRI.

V obdobju po začetku trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT, predvsem pri bolnikih, ki so imeli bolezni srca v anamnezi. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani EKG študiji, opravljeni pri zdravih osebah, je sprememba QTc glede na izhodišče (s popravkom po Fridericiju) znašala 4,3 milisekunde pri odmerku 10 mg na dan in 10,7 milisekunde pri odmerku 30 mg na dan.

Epidemiološke študije, opravljene večinoma pri bolnikih, starih 50 let ali več, kažejo povečano tveganje za pojav zlomov kosti pri bolnikih, ki dobivajo zdravila iz skupine SSRI in TCA. Mehanizem, ki privede do tega tveganja, ni znan.

Odtegnitveni simptomi, ki so jih opažali ob prekinitvi zdravljenja

Prekinitev zdravljenja s SSRI oziroma SNRI (še posebej, če je nenadna) običajno vodi do pojava odtegnitvenih simptomov. Reakcije, o katerih so najpogosteje poročali, so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih dražljajev), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, znojenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni in izzvenijo sami od sebe, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko hudi in/ali trajajo daljši čas. Zato je priporočljivo, da se v primeru, da zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno, odmerke zdravila zmanjšuje postopoma (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Kliničnih podatkov o prevelikem odmerjanju escitaloprama je malo in pri mnogih primerih gre za sočasno preveliko odmerjanje tudi drugih zdravil. V večini primerov so poročali o blagih simptomih oziroma simptomov sploh ni bilo. O smrtnih primerih pri prevelikem odmerjanju escitaloprama samega so poročali redko; pri večini primerov je šlo obenem za preveliko odmerjanje tudi drugih sočasno uporabljenih zdravil. Posamezniki so jemali odmerke od 400 mg do 800 mg escitaloprama samega, ne da bi prišlo do pojava kakršnihkoli hudih simptomov.

Simptomi

Simptomi, ki so jih opažali pri prevelikem odmerjanju escitaloprama in o katerih so poročali, vključujejo simptome, ki so v glavnem povezani z osrednjim živčnim sistemom (od omotice, tremorja in agitacije, do redkih primerov serotoninškega sindroma, konvulzij in kome), s prebavnim sistemom (navzea/bruhanje), in kardiovaskularnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala QT in aritmija) in stanja, značilna za motnje v ravnotežju tekočine in elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija).

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Treba je vzpostaviti in vzdrževati prehodnost dihalnih poti, zagotoviti zadovoljivo oksigenacijo in dihanje. Razmisliti je treba o izpiranju želodca in o uporabi aktivnega oglja. Po peroralnem zaužitju zdravila je treba čim hitreje izvesti izpiranje želodca. Priporočeno je spremljanje vitalnih znakov in delovanja srca, sočasno s splošnimi simptomatskimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Oznaka ATC: N06AB10

Mehanizem delovanja

Escitalopram je selektiven zaviralec ponovnega privzema serotonina (5-HT) z veliko afiniteto za primarno vezavno mesto. S 1.000-krat manjšo afiniteto se veže tudi na alosterično mesto transporterja serotonina. Escitalopram ima le majhno oziroma nima nobene afinitete za številne receptorje, kot so 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ in D₂, za adrenergične receptorje alfa₁, alfa₂ in beta, histaminske receptorje H₁, holinergične muskarinske, benzodiazepinske in opioidne receptorje.

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

Klinična učinkovitost

Epizode velike depresije

V treh od štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, kratkotrajnih (8 tednov trajajočih) študijah so ugotovili, da je bil escitalopram učinkovit pri akutnem zdravljenju epizod velike depresije. V dolgotrajni študiji preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8 tednov trajajoče zdravljenje z escitalopramom v odmerkih 10 ali 20 mg na dan (odprta faza študije), naključno razporejenih v skupino, ki je še naprej prejela escitalopram v enakem odmerku kot prej, in na skupino, ki je prejela placebo, v obdobju do 36 tednov. V tej študiji je bilo pri bolnikih, ki so še naprej prejeli escitalopram, obdobje do ponovnega pojava bolezni v naslednjih 36 tednih pomembno daljše kot pri tistih bolnikih, ki so prejeli placebo.

Socialna anksiozna motnja

Escitalopram je bil učinkovit tako v treh kratkotrajnih študijah (12 tednov), kot tudi pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni študiji preprečevanja ponovitve socialne anksiozne motnje. V 24-tedenski študiji za določanje velikosti odmerkov so dokazali učinkovitost tako 5 mg kot 10 mg in 20 mg odmerkov escitaloprama.

Generalizirana anksiozna motnja

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

Glede na združene podatke iz treh študij s podobno zasnovjo, ki so zajele 421 bolnikov, zdravljenih z escitalopramom, in 419 bolnikov, ki so prejeli placebo, se je na zdravljenje odzvalo 47,5 % oziroma 28,9 % bolnikov, do začasnega izboljšanja pa je prišlo pri 37,1 % oziroma 20,8 % bolnikov. Trajen učinek je bil opazen od 1. tedna naprej.

Ohranitev učinkovitosti escitaloprama v odmerku 20 mg na dan je bila dokazana v randomizirani, 24 do 76 tednov trajajoči študiji vzdrževanja učinkovitosti pri 373 bolnikih, ki so se odzivali v začetnem 12-tedenskem odprtem obdobju zdravljenja.

Obsesivno-kompulzivna motnja

V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji se je glede na skupni rezultat po Y-BOCS escitalopram v odmerku 20 mg razlikoval od placeba po 12 tednih. Po 24 tednih sta se oba odmerka escitaloprama, tako 10 kot 20 mg na dan, v primerjavi s placebom pokazala kot učinkovitejša.

Preprečevanje ponovitve bolezni je bilo dokazano za odmerek 10 in 20 mg escitaloprama na dan pri bolnikih, ki so se v 16 tednov trajajočem odprtem obdobju odzvali na escitalopram in nato vstopili v 24 tednov trajajoče, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano obdobje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija je skoraj popolna in neodvisna od uživanja hrane. Povprečni čas, v katerem zdravilo doseže najvišjo koncentracijo v plazmi (povprečni t_{max}), po večkratnem odmerjanju znaša 4 ure. Tako kot pri citalopramu, ki je racemat, je pričakovati, da absolutna biološka uporabnost escitaloprama znaša okoli 80 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve ($V_d, \beta/F$) po peroralni uporabi znaša približno 12 do 26 l/kg. Obseg vezave na plazemske beljakovine je pri escitalopramu in njegovih najpomembnejših presnovkih manjši od 80 %.

Biotransformacija

Escitalopram se presnavlja v jetih v demetilirane in didemetilirane presnovke. Tako eni kot drugi so farmakološko aktivni. Drug možen način pretvorbe je, da se dušik oksidira, pri čemer nastane N-oksidni presnovek. Tako učinkovina kot presnovki se delno izločajo v obliki glukuronidov. Po večkratnem odmerjanju povprečne koncentracije demetiliranih presnovkov običajno znašajo 28 do 31 %, povprečne koncentracije didemetiliranih presnovkov pa manj kot 5 % koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama v demetilirane presnovke poteka predvsem preko encima CYP2C19. Možno je, da pri tem nekoliko sodelujeta tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2 \beta}$) po večkratnem odmerjanju je okoli 30 ur, plazemski očistek po peroralnem dajanju ($CL_{\text{peroralno}}$) pa znaša približno 0,6 l/min. Glavni presnovki imajo pomembno daljši razpolovni čas. Predvideva se, da se escitalopram in njegovi glavni presnovki izločajo tako preko jeter (metabolno) kot preko ledvic, pri čemer se večina odmerka izloči v obliki presnovkov z urinom. Farmakokinetika je linearna. Plazemske koncentracije dosežejo stanje dinamičnega ravnotežja po približno enem tednu. Pri dnevnem odmerku 10 mg je koncentracija v stanju dinamičnega ravnotežja v povprečju 50 nmol/l (območje od 20 do 125 nmol/l).

Starejši bolniki (> 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).

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh kriterija A in B) je bil razpolovni čas escitaloprama približno dvakrat daljši, izpostavljenost pa približno 60 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri citalopramu, ki je v obliki racemata, so opazili daljši razpolovni čas in majhno povečanje izpostavljenosti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (CL_{CR} 10 do 53 ml/min). Koncentracij presnovkov v plazmi niso raziskovali, vendar so lahko zvišane (glejte poglavje 4.2).

Polimorfizem

Opazili so, da so bolniki, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19, imeli dvakrat višjo koncentracijo escitaloprama v plazmi, kot tisti s hitro presnovo. Pri bolnikih, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2D6, niso opazili pomembne razlike v izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Popolnega niza običajnih predkliničnih študij z escitalopramom niso opravili, ker so premostitvene toksikokinetične in toksikološke študije z escitalopramom in s citalopramom, opravljene pri podganah, pokazale podoben profil pri obeh snoveh. Zato je mogoče vse podatke, dobljene za citalopram, prenesti tudi na escitalopram.

V primerjalnih toksikoloških študijah pri podganah sta escitalopram in citalopram po nekaj tednih zdravljenja z odmerki, ki so povzročili splošno toksičnost, povzročila toksične učinke na srce, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem. Kaže, da je kardiotoksičnost bolj povezana z najvišjimi koncentracijami v plazmi kot pa s sistemsko izpostavljenostjo (AUC). Najvišje koncentracije v plazmi, pri katerih ni bilo opaziti nobenega učinka, so bile osemkrat višje od tistih, ki se dosežejo pri klinični uporabi, medtem ko je bila AUC pri escitalopramu samo 3- do 4-krat večja od klinične izpostavljenosti. Pri citalopramu so bile vrednosti AUC za S-enantiomer 6- do 7-krat večje od klinične izpostavljenosti. Te ugotovitve so verjetno povezane z izrazitejšim vplivom na biogene amine, sekundarno glede na primarne farmakološke učinke, kar

privede do hemodinamskih učinkov (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishemije. Vendar pa natančen mehanizem kardiotoksičnosti pri podganah ni jasen. Klinične izkušnje s citalopramom in izkušnje iz kliničnih preskušanj z escitalopramom ne kažejo na to, da bi bile te ugotovitve pomembne za klinično uporabo.

Pri podganah so po dolgotrajni izpostavljenosti escitalopramu in citalopramu opazili zvišano vsebnost fosfolipidov v nekaterih tkivih, npr. v pljučih, obmodku in jetrih. Spremembe v obmodku in jetrih so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila podobna izpostavljenosti pri ljudeh. Spremembe so reverzibilne po prekinitvi zdravljenja. Kopičenje fosfolipidov (fosfolipidozo) pri živalih so opazili pri mnogih kationskih amfifilnih zdravilih. Ni znano, ali je ta pojav pomemben tudi pri ljudeh.

V študiji vplivov na razvoj pri podganah so ugotovili škodljive učinke na zarodek (zmanjšano težo zarodka in reverzibilno zakasnitev zakostenevanja) pri izpostavljenostih, ki so, izražene kot AUC, presegale klinično izpostavljenost. Povečane pogostnosti pojavljanja malformacij niso opazili. Pred- in poporodna študija je pokazala zmanjšano stopnjo preživetja med obdobjem dojenja pri izpostavljenostih, ki so, izražene kot AUC, presegale klinično izpostavljenost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

silicizirana mikrokristalna celuloza
butilhidroksitoluen (E321)
butilhidroksianizol (E320)
premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/aclar-aluminija ter v plastenkah iz HDPE.

Velikosti pakiranj

Pretisni omoti iz PVC/aclar-aluminija: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 200 in 500 tablet

Plastenke iz HDPE: 30, 100 in 500 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za ravnanje z zdravilom ter za pripravo in odstranjevanje zdravila

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1711/11 (5 mg)

5363-I-1712/11 (10 mg)

5363-I-1713/11 (15 mg)

5363-I-1714/11 (20 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.9.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.5.2011