

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg escitaloprama, kar ustreza 6,39 mg escitalopramijevega oksalata.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg escitaloprama, kar ustreza 12,78 mg escitalopramijevega oksalata.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg escitaloprama, kar ustreza 19,17 mg escitalopramijevega oksalata.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg escitaloprama, kar ustreza 25,56 mg escitalopramijevega oksalata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 5 mg, 10 mg, 15 mg oz. 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 51,3 mg, 102,6 mg, 154 mg oz. 205,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

- 5 mg filmsko obložene tablete: bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, premera 5,5 mm, s črno vtisnjeno oznako "5" na eni strani tablete.
- 10 mg filmsko obložene tablete: bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani, dimenzije 9 mm x 6 mm, s črno vtisnjeno oznako "10" na obeh straneh tablete. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.
- 15 mg filmsko obložene tablete: bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, premera 8,5 mm, s črno vtisnjeno oznako "15" na eni strani tablete.
- 20 mg filmsko obložene tablete: bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani, dimenzije 12 mm x 7,5 mm, s črno vtisnjeno oznako "20" na obeh straneh tablete. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

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.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Epizode velike 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, zdravljenje nadaljujemo še vsaj šest mesecev, da se utrdi bolnikov odziv na zdravljenje.

Panična motnja z agorafobijo ali brez nje

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

Socialna anksiozna motnja

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

Socialna anksiozna motnja je kronična duševna bolezen, zato je priporočljivo 12-tedensko zdravljenje, ker se tako utrdi bolnikov odziv. Dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, so spremljali šest mesecev in ugotovili, da je lahko koristno za preprečevanje ponovitve bolezni pri posameznem bolniku; potrebno pa je redno obdobjno ocenjevanje koristi zdravljenja.

Socialna anksiozna motnja je v stroki dobro opredeljena diagnostična terminologija specifične motnje 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.

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

Generalizirana anksiozna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega 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 spremljali najmanj 6 mesecev. Koristnost zdravljenja in odmerke je potrebno ocenjevati v rednih časovnih razmakih (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 (OCD – *Obsessive Compulsive Disorder*) kronična bolezen, je bolnike treba zdraviti tako dolgo, da so zagotovo brez simptomov bolezni. Potrebno je redno obdobjno ocenjevanje koristi zdravljenja z izbranim odmerkom (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, lahko odmerek povečamo na 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost escitaloprama pri zdravljenju socialne anksiozne motnje pri starejših bolnikih ni bila

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

proučena.

Pediatrična populacija

Zdravilo Escitalopram Krka se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Previdnost je priporočljiva 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. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na 10 mg na dan. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter sta pri prilagajanju odmerkov priporočljivi še posebna pozornost in previdnost (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s počasnim presnavljanjem CYP2C19

Za bolnike, ki počasi presnavljajo prek *CYP2C19*, je priporočeni začetni dnevni odmerek v prvih dveh tednih zdravljenja 5 mg.

Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na 10 mg (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je potrebno izogibati. Da bi zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov ob prenehanju zdravljenja z escitalopramom, je potrebno odmerek postopno zniževati v obdobju najmanj enega do dveh tednov (glejte poglavji 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 Escitalopram Krka se jemlje v enkratnem dnevnem 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 (MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja za pojav serotoninškega sindroma z agitacijo, tremorjem, hipertermijo ipd. (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija escitaloprama z *reverzibilnimi* zaviralci MAO-A (npr. moklobemid) ali z *neselektivnim reverzibilnim* 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 skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Naslednja posebna opozorila in previdnostni ukrepi se nanašajo na zdravila iz skupine selektivnih

PI_Text039945_1	- Updated:	Page 3 of 16
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI – *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor*).

Pediatrična populacija

Escitalopram se ne sme uporabljati 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 preskušanjih pogosteje opažena pri pediatrični populaciji, ki je bila zdravljena z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki je prejela placebo. Če se vseeno odločite za zdravljenje na podlagi klinične potrebe, morate bolnika natančno spremljati, če bi se pojavili simptomi samomorilnosti. Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri pediatrični populaciji v zvezi z rastjo, odraščanjem, kognitivnim in vedenjskim razvojem.

Paradokсна anksioznost

Nekateri bolniki s panično motnjo lahko doživijo na začetku zdravljenja z antidepresivnimi zdravili okrepitev simptomov anksioznosti. Ta paradokсна reakcija običajno mine po prvih dveh tednih neprekinjenega zdravljenja. Priporočen je nižji začetni odmerek, da se zniža možnost anksiozenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Epileptični napadi

Escitalopram je treba ukiniti, če se pri bolniku prvič pojavijo epileptični napadi ali če le-ti postanejo pogostejši (pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Zdravilom iz skupine SSRI se je potrebno izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo. Bolnike, pri katerih je epilepsija pod nadzorom, pa je treba skrbno spremljati.

Manija

Pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti znake manije ali hipomanije, je pri zdravljenju z zdravili iz skupine SSRI potrebna previdnost.

Pri prehodu bolezn v manično fazo je treba zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI prekiniti.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI spremeni glikemični nadzor (hipoglikemija ali hiperglikemija). Odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetikov bo mogoče 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 spremljati. Posebno skrbno je treba spremljati bolnike z velikim tveganjem.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 skupine SSRI in skupine 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. Previdnost je potrebna pri ogroženih bolnikih, kot so starejši bolniki ali bolniki s cirozo oziroma pri uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki lahko povzročajo hiponatriemijo.

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so jemali zdravila iz skupine SSRI, so poročali o pojavu kožnih krvavitev, kot sta ekhimoza in purpura. Pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, je potrebna previdnost, še zlasti, če sočasno jemljejo peroralne antikoagulate ali druga zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov; to so npr. atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol. Previdni moramo biti 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).

EKT (elektrokonvulzivno zdravljenje)

Klinične izkušnje z elektrokonvulzivnim zdravljenjem (ECT – *electroconvulsive therapy*) in sočasnim jemanjem zdravil iz skupine SSRI so maloštevilne, zato je priporočljiva previdnost.

Serotoninski sindrom

Pri sočasnem jemanju escitaloprama in zdravil s serotoninskimi učinki, kot so sumatriptan in drugi triptani, tramadol, buprenorfin in triptofan, je priporočljiva 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 serotoninergičnim zdravilom takoj prekiniti in zdraviti simptome. 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 zeliščnih pripravkov, 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 prekinitev nenadna (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 pojav odtegnitvenih simptomov 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 tesnobo, siljenje na

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bruhanje 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 odmerke. Na splošno ti simptomi minejo sami od sebe, običajno preidejo 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, opaženi ob prenehanju zdravljenja", poglavje 4.2).

Koronarna srčna bolezen

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj je priporočljiva previdnost pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (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 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).

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s pomembno 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.

Kadar zdravimo bolnike s stabilno srčno boleznijo, kaže pred začetkom zdravljenja razmisliti o EKG preiskavi. Če se med zdravljenjem z escitalopramom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba z zdravljenjem prenehati in opraviti EKG preiskavo.

Glavkom zaprtega zakotja

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 zaprtega zakotja, še posebej pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu pojavu. Zato je treba pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja 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 Escitalopram Krka 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

Poročali so o primerih hudih reakcij pri bolnikih, ki so sočasno jemali SSRI in ireverzibilne neselektivne zaviralce monoamino oksidaze (MAO), in pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje s SSRI prekinjeno pred kratkim in uvedeno tovrstno zdravljenje z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3). V nekaterih primerih se je pri bolnikih razvil serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.8).

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci MAO. Escitalopram se sme uvesti 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Vsaj sedem dni pa mora miniti od prenehanja zdravljenja z escitalopramom, preden se uvede ireverzibilni neselektivni zaviralec MAO.

Reverzibilni selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)

Zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma je kombinacija escitaloprama in zaviralca MAO-A, kot je 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 se ga ne sme 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 sočasnem dajanju selegilina (ireverzibilni zaviralec MAO-B) je zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma potrebna previdnost. Potrjena je bila varnost sočasnega jemanja odmerkov z do 10 mg selegilina na dan in racemata citaloprama.

Podaljšanje intervala QT

Farmakokinetične in farmakodinamične študije z escitalopramom v kombinaciji z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, niso bile opravljene. 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, pimozid, 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 pri uporabi

Serotoninergična zdravila

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

Zdravila, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov

Zdravila iz skupine SSRI lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je potrebna ob sočasnem jemanju drugih zdravil, ki tudi lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov (npr. antidepresivi (triciklični, SSRI), nevroleptiki (fenotiazini, tioksanteni in butirofenoni), meflokvini, bupropion in tramadol).

Litij, triptofan

Obstajajo poročila o povečanem učinku SSRI ob sočasnem jemanju litija ali triptofana, zato je ob sočasnem dajanju teh zdravil in SSRI potrebna previdnost.

Šentjanževka

Sočasno jemanje zdravil iz skupine SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do pogostejših neželenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

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

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Alkohol

Ob jemanju escitaloprama in sočasnem pitju alkohola ni pričakovati farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij. Vendar pa se, tako kot pri drugih psihotropnih zdravilih, pitje alkohola odsvetuje.

Zdravila, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemijo

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

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprama

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

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

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

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 (glejte poglavje 4.4).

Vpliv escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil

Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Potrebna je previdnost ob sočasni uporabi escitaloprama in zdravil, katerih presnova večinoma poteka preko tega encima in tistih, ki imajo ozko terapevtsko okno, kot npr. flekainid, propafenon in metoprolol (kadar se ga uporablja za srčno popuščanje). Enako velja za nekatera zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje in se v glavnem presnavljajo prek CYP2D6 (npr. antidepresivi, kot so dezipramin, klomipramin in nortriptilin ali antipsihotiki risperidon, tioridazin in haloperidol). Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasno jemanje dezipramina ali metoprolola je v obeh primerih povzročilo dvakratno povečanje plazemske koncentracije teh dveh substratov encima CYP2D6.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko escitalopram povzroči tudi šibko zaviranje CYP2C19. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C19, je zato priporočljiva previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za escitalopram so na voljo le omejeni klinični podatki o uporabi pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Escitalopram Krka se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in le po tehtnem premisleku o tveganju in koristih.

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 v kasnejših obdobjih nosečnosti jemljejo SSRI/SNRI, se lahko pojavijo naslednji učinki: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi/krči, nestabilna telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija,

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tremor, živčnost, razdražljivost, letargija, neprestan jok, somnolenca 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 dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo.

Plodnost

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila o uporabi nekaterih 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

Čeprav je bilo ugotovljeno, da escitalopram ne vpliva na intelektualne in psihomotorične sposobnosti, lahko katerokoli 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.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Spodaj so navedeni (po organskih sistemih in pogostnosti) neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavljajo pri SSRI in o katerih so poročali tudi pri escitalopramu bodisi v kliničnih študijah, primerjanih s placebom, bodisi v obliki spontanah poročil po začetku trženja zdravila.

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 $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, samomorilne misli, samomorilno vedenje ²
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	nespečnost, somnolenca, omotica, parestezije, tremor
	občasni	motnje okusa, motnje spanja, sinkopa
	redki	serotoninski sindrom
	neznana pogostnost	diskinezije, motnje gibov, konvulzije, 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 EKG, ventrikularna aritmija, vključno s <i>Torsade de Pointes</i>
Žilne bolezni	neznana pogostnost	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	sinuzitis, zehanje
	občasni	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	slabost
	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, izpuščaji, pruritus
	neznana pogostnost	ekhimoze, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	pogosti	artralgija, mialgija
Bolezni sečil	neznana pogostnost	zastoj seča
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	moški: motnje ejakulacije, impotenca
	občasni	ženske: metroragija, menoragija
	neznana pogostnost	Galaktoreja, poporodna krvavitve 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 obnašanje (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

PI_Text039945_1	- Updated:	Page 10 of 16
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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).

Učinki po skupinah učinkovin

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

Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje zdravljenja s SSRI/SNRI (še zlasti če je nenadno) običajno privede do odtegnitvenih simptomov. Najpogosteje so navajali naslednje neželene reakcije: omotico, zaznavne motnje (vključno s parestezijami in občutkom elektriziranja), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali tesnoba, siljenja na bruhanje in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni in minejo sami od sebe, pri nekaterih bolnikih pa so lahko hujši in/ali trajajo dlje časa. Ko zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno, je zato priporočljivo prenehanje zdravljenja s postopnim zmanjševanjem odmerkov (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. Če je šlo izključno za escitalopram, so o smrti zaradi prevelikega odmerka redko poročali; v večini primerov je šlo za sočasni prekomerni odmerek drugih zdravil. Uporaba odmerkov od 400 mg do 800 mg escitaloprama samega 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), s prebavili (siljenje na bruhanje/bruhanje), srčno-žilnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala QT in aritmija) in z ravnovesnim stanjem elektrolitov v telesnih tekočinah (hipokaliemija, hiponatriemija).

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Potrebni sta vzpostavitev in vzdrževanje dihalne poti ter zagotovitev primerne oksigenacije in dihanja. Razmisliti je treba o izpiranju želodca in uporabi aktivnega oglja. Ob zaužitju prevelikih odmerkov je treba želodec sprati takoj, ko je to mogoče. Priporočeno je spremljanje srčnega delovanja in vitalnih znakov ob sočasnem izvajanju splošnih simptomatskih podpornih

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ukrepov. 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: antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina, oznaka ATC: N06AB10.

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, ki pojasnjuje njegove farmakološke in klinične učinke.

Farmakodinamični učinki

V dvojno slepi, s placebom primerjani študiji z EKG meritvami 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 supratrapevtskem odmerku 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

Epizode velike depresije

Escitalopram je bil dokazano učinkovit v akutnem zdravljenju velikih depresivnih epizod v treh od štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kratkotrajnih (8 tedenskih) študijah. V dolgotrajni študiji preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko odprto fazo zdravljenja 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 v skupino s placebom. Študija je trajala do 36 tednov. V tej študiji je pri bolnikih, ki so 36 tednov nenehno prejeli escitalopram, preteklo bistveno več časa do ponovitve bolezni kot pri tistih, ki so v nadaljevanju 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 določanja odmerka so dokazali, da so učinkoviti odmerki po 5 mg, 10 mg in 20 mg escitaloprama.

Generalizirana anksiozna motnja

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

Po združenih podatkih treh študij s podobno zasnovjo, ki so zajele 421 bolnikov, zdravljenih z escitalopramom, in 419 bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo odzivnih 47,5 % oziroma 28,9 % bolnikov, v remisiji pa je bilo 37,1 % oziroma 20,8 % bolnikov. Učinek je bil opazen od prvega tedna dalje. Vzdrževanje učinkovitosti escitaloprama v odmerku po 20 mg na dan je bilo dokazano v 24- do 76-tedenski randomizirani študiji vzdrževanja učinkovitosti pri 373 bolnikih, ki so se odzvali v začetnem 12-tedenskem odprtem obdobju zdravljenja.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Obsesivno-kompulzivna motnja

V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji se je glede na skupni rezultat Y-BOCS escitalopram v odmerku po 20 mg na dan od placeba razlikoval po 12 tednih. Po 24 tednih sta bila oba odmerka escitaloprama, po 10 mg in 20 mg na dan, boljša od placeba.

Preprečevanje poslabšanja 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. (Srednji čas do največje koncentracije (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 in didemetiliranih presnovkov navadno 28 do 31 % oziroma 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 ($t_{1/2B}$) 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, pri čemer se večina odmerka izloči v urinu v obliki presnovkov.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna. Ravnoesje v plazmi se doseže v približno enem tednu. Pri dnevnem odmerku 10 mg so dosežene povprečne koncentracije v stanju ravnovesja 50 nmol/l (razpon 20–125 nmol/l).

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 50 % večja kot pri mladih zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje jeter

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 normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek 10–53 ml/min), ki so jemali racemat citaloprama, so opazili podaljšan razpolovni čas in nekoliko večjo izpostavljenost zdravilu. Plazemskih koncentracij presnovkov niso spremljali, vendar so lahko povečane (glejte poglavje 4.2).

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Polimorfizem

Pri bolnikih z zmanjšanim encimskim delovanjem CYP2C19 so opazili dvakrat večjo koncentracijo escitaloprama v plazmi v primerjavi s tistimi bolniki, ki s tem encimom dobro presnavljajo (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmanjšano encimsko funkcijo CYP2D6 niso opazili pomembnejše spremembe v izpostavljenosti zdravilu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z escitalopramom niso opravili vseh klasičnih predkliničnih študij, ker so premostitvene toksikokinetične in toksikološke študije z escitalopramom in citalopramom na podganah pokazale, da imata podoben profil. Zato se lahko vse podatke za citalopram ekstrapolira tudi za escitalopram.

V primerjalnih toksikoloških študijah na podganah sta escitalopram in citalopram povzročila toksične učinke na srčni mišici, vključno z zastojskim srčnim popuščanjem, po več tednih dajanja odmerkov, ki so povzročili splošno zastrupitev. Kardiotoksičnost naj bi bila povezana z največjimi plazemskimi koncentracijami, ne pa s sistemsko izpostavljenostjo (AUC).

Največje plazemske koncentracije, ko ni bilo opaziti nobenega učinka, so bile osemkrat večje od tistih pri klinični uporabi, medtem ko je bila AUC za escitalopram samo tri- do štirikrat večja kot izpostavljenost dosežena pri klinični uporabi. Pri citalopramu so bile vrednosti AUC S-enantiomere šest- do sedemkrat večje od izpostavljenosti dosežene pri klinični uporabi. Ti rezultati so 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 preizkušanj 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 uporabi številnih kationskih amfilnih zdravil. Ni znano, ali je ta fenomen pomemben tudi za človeka.

V študiji razvojne toksičnosti pri podganah so ugotovili embriotoksične učinke (zmanjšano fetalno maso in reverzibilno upočasnjeno osifikacijo) pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki je presegala izpostavljenost doseženo pri klinični uporabi. Niso opazili povečanega pojava malformacij. Študija, ki je zajela predporodno in poporodno obdobje, je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem dojenja pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki presega izpostavljenost doseženo pri klinični uporabi.

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram pri izpostavljenosti, ki močno presega izpostavljenost 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
povidon K30
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat (E470b)

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Filmska obloga:

hipromeloza 6cP (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol 3000
triacetin
črnilo: šelak (E904)
 črni železov oksid (E172)
 propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikost pakiranja: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih (OPA/Al/PVC-Al), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/14/00569/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 4. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 3. 2019

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 9. 2022