

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Escitaham 10 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Escitaham 10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg escitaloprama (v obliki escitalopramijevega oksalata).

Za popoln seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

Escitaham 10 mg filmsko obložene tablete

Ovalne, bele, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Tablete je mogoče razdeliti na enaki polovici.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje epizod velike depresije.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Varnost odmerkov, večjih od 20 mg dnevno, ni bila dokazana.

Zdravilo Escitaham dajemo v enkratnem dnevnem odmerku, jemlje pa se ga lahko skupaj s hrano ali samostojno.

Običajen odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Glede na odzivnost posameznega bolnika lahko odmerek povečate na največ 20 mg dnevno.

Običajno je potrebno dva do štiri tedne, da se doseže antidepresiven učinek. Po tem ko simptomi depresije izzvenijo, je treba za utrditev antidepresivnega učinka zdravljenje nadaljevati vsaj šest mesecev.

#### Starejši bolniki (> 65 let)

Na začetku zdravljenja pridejo v poštev odmerki, ki predstavljajo polovico običajno priporočenega odmerka, prav tako pa mora tudi največji odmerek biti manjši (glejte poglavje 5.2).

#### Otroci in mladostniki (< 18 let)

Zdravila Escitaham se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.4).

#### Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic ( $Cl_{CR}$  manj kot 30 ml/min) je priporočena previdnost (glejte poglavje 5.2).

#### Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočljivo uporabiti začetni odmerek 5 mg dnevno. Odvisno od odziva pri posameznem bolniku je odmerek mogoče povečati na 10 mg dnevno. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter je priporočena previdnost in izredno previdno prilagajanje odmerka (glej poglavje 5.2).

#### Bolniki s počasnim presnavljanjem glede na CYP2C19

Za bolnike, za katere je znano, da imajo počasno presnavljanje glede na CYP2C19, je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočen začetni dnevni odmerek 5 mg. Odvisno od odziva posameznega bolnika je odmerek mogoče povečati na 10 mg dnevno (glejte poglavje 5.2).

#### Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja z zdravilom Escitaham

Izogibati se morate nenadnemu prenehanju zdravljenja. Ko se zdravljenje z escitalopramom zaključuje, je treba odmerek postopoma zmanjševati v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da bi se tako izognili tveganju za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali po prenehanju zdravljenja pojavijo simptomi, ki jih ni mogoče prenašati, je treba razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s predhodno predpisanim odmerkom. Pozneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za escitalopram ali katerokoli pomožno snov.

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoamin-oksidade (MAO) (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Escitaham se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih raziskavah so pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z antidepresivi, pogostejše opažali s samomorilnostjo povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) in sovražno vedenje (predvsem nasilnost, nasprotovalno vedenje in bes) kot pa pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili s placebom. V primeru, da se zaradi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, je treba bolnika skrbno nadzorovati zaradi možnosti pojava simptomov samomorilnosti. Poleg tega ni na razpolago podatkov o

varnosti dolgotrajnega zdravljenja za rast in razvoj otrok in mladostnikov ter za njihov kognitivni in vedenjski razvoj.

Naslednja posebna opozorila in previdnostni ukrepi se nanašajo na zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI).

### Epileptični napadi

Z dajanjem zdravila Escitaham je treba prenehati pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavijo epileptični napadi. Uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) se je treba izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike, pri katerih je epilepsija pod nadzorom, pa je treba skrbno spremljati. Z dajanjem selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) je treba prenehati, če se poveča pogostnost epileptičnih napadov.

### Manija

Selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI) je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi manijo ali hipomanijo. Z dajanjem selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) je treba prenehati pri vsakem bolniku, ki preide v manično fazo.

### Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) spremeni uravnavanje ravni glukoze v krvi (hipoglikemija ali hiperglikemija). Utegnilo bi biti potrebno prilagajanje odmerka insulina in/ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

### Samomor/samomorilne misli

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomora (s samomorom povezani dogodki). Tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker je možno, da do izboljšanja ne pride v prvih nekaj tednih zdravljenja ali še dlje, je treba bolnike skrbno nadzorovati, dokler do takšnega izboljšanja ne pride. Klinične izkušnje na splošno kažejo, da se tveganje za samomor lahko poveča v zgodnjih obdobjih okrevanja.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli ali za poskuse samomora večje pri bolnikih, ki so v preteklosti doživeli s samomorom povezane dogodke ali pri katerih je obstajala znatna stopnja razmišljanja o samomoru pred začetkom zdravljenja, zato morajo biti ti bolniki med zdravljenjem deležni skrbnega nadzora. Poleg tega obstaja možnost povečanega tveganja samomorilnega vedenja pri mladih odraslih.

Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti na možnost pojavljanja takšnih dogodkov, v primeru prisotnosti teh simptomov pa naj se takoj posvetujejo z zdravnikom.

### Akatizija/psihomotorični nemir

Uporabo escitaloprama so povezovali 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) in večinoma izzveni po prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiponatriemije (npr. starejši bolniki, bolniki s cirozo ali bolniki, ki obenem jemljejo zdravila, za katera je znano, da povzročajo hiponatriemijo), je potrebna previdnost.

### Krvavitve

V zvezi z jemanjem SSRI obstajajo poročila o nenormalnih krvavitvah v koži, kot so ekhimoze in purpura. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, predvsem ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov – zdravil, ki vplivajo na funkcijo trombocitov (npr. atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

### EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ker so na razpolago le omejene klinične izkušnje s sočasno uporabo SSRI in EKT, je priporočljiva previdnost.

### Reverzibilni, selektivni zaviralci MAO-A

Zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma, kombinacija escitaloprama in zaviralcev MAO-A na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Serotoninski sindrom

Previdnost je potrebna, če se zdravilo Escitaham uporablja sočasno z zdravili, ki imajo serotoninergične učinke (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 vznemirjenost, tremor, mioklonus in hipertermija, lahko nakazujejo razvoj tega stanja. Če pride do tega, je treba takoj prekiniti zdravljenje s SSRI in serotoninergičnimi zdravili ter začeti s simptomatskim zdravljenjem.

### Šentjanževka

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

### Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili pri prenehanju zdravljenja s SSRI

Odtegnitveni simptomi pogosto spremljajo prenehanje zdravljenja, še posebno če je prenehanje nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih raziskavah so se neželeni učinki, ki so jih opazili ob prenehanju 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, vključno s trajanjem zdravljenja in z odmerkom zdravila ter s hitrostjo zmanjševanja odmerka. Reakcije, o katerih so najpogostejše poročali, so omotica/vrtoglavica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih dražljajev), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, slabost in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, znojenje, glavobol, driska, palpitacije, 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 prenehanju zdravljenja, bilo pa je tudi nekaj zelo redkih poročil o pojavu teh simptomov pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek.

Na splošno ti simptomi izzvenijo sami od sebe in običajno prenehajo v dveh tednih, čeprav so pri nekaterih posameznikih lahko prisotni dlje časa (2 do 3 mesece ali dlje). Zato je priporočljivo, da se pri zaključevanju zdravljenja odmerki zdravila Escitaham postopno zmanjšujejo v časovnem obdobju več tednov ali mesecev skladno z bolnikovimi potrebami (glejte poglavje 4.2, točka Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo ob prenehanju zdravljenja z zdravilom Escitaham).

### Obolenje koronarnih arterij

Zaradi omejenih izkušenj je potrebna previdnost pri bolnikih z obolenjem koronarnih arterij (glejte poglavje 5.3).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Kombinacije, ki so kontraindicirane:

#### Neselektivni zaviralci MAO

Opisani so bili primeri resnih reakcij pri bolnikih, ki so prejeli SSRI skupaj z neselektivnimi zaviralci monoamin-oksidade (MAO), in pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje s SSRI pred kratkim prekinjeno, začelo pa se je zdravljenje z zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3). V nekaterih primerih je pri bolnikih prišlo do razvoja serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi zaviralci MAO. Zdravljenje z escitalopramom se lahko začne 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO in vsaj en dan po tem, ko je bilo zaključeno zdravljenje z reverzibilnim zaviralcem MAO (RIMA), moklobemidom. Od prenehanja zdravljenja z escitalopramom mora preteči vsaj 7 dni, preden se lahko začne zdravljenje z neselektivnim zaviralcem MAO.

### Kombinacije, ki niso priporočljive:

#### Reverzibilen, selektiven zaviralec MAO-A (moklobemid)

Zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma dajanje escitaloprama skupaj z zaviralcem MAO-A ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). V primeru, da je takšna kombinacija potrebna, je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom, klinični nadzor pa mora biti poostren.

### Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost pri uporabi:

#### Selegilin

Ob hkratnem dajanju selegilina (ireverzibilen zaviralec MAO-B) je potrebna previdnost zaradi tveganja za pojav serotonininskega sindroma. Odmerke selegilina do 10 mg na dan so varno dajali skupaj z racemičnim citalopramom.

#### Serotoninergična zdravila

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

#### Zdravila, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov

SSRI lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je priporočljiva, 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

Obstajajo poročila 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 zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do povečanega pojavljanja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

#### Krvavitve

Kadar se escitalopram daje sočasno s peroralnimi antikoagulansi, lahko pride do spremenjenih antikoagulantnih učinkov. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulanse, je treba ob začenjanju ali zaključevanju zdravljenja z escitalopramom skrbno spremljati koagulacijo krvi (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.

### **Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprama**

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

Sočasno jemanje escitaloprama in omeprazola v odmerku 30 mg enkrat dnevno (zaviralec CYP2C19) je imelo za posledico zmerno (približno 50%) povečanje koncentracij escitaloprama v plazmi.

Sočasno jemanje escitaloprama in cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno (srednje močan splošni encimski zaviralec) je imelo za posledico zmerno (približno 70%) povečanje koncentracij escitaloprama v plazmi.

Zato je potrebna previdnost, kadar se escitalopram uporablja sočasno z zaviralci CYP2C19, kot so npr. omeprazol, esomeprazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin, ali s cimetidinom. Med sočasnim zdravljenjem bi utegnili biti potrebno zmanjšanje odmerka escitaloprama na podlagi spremljanja pojavljanja neželenih učinkov.

## Vplivi escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil

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

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

V raziskavah *in vitro* se je pokazalo, da escitalopram lahko tudi blago zavira CYP2C19. Pri sočasnem dajanju zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C19, je zato priporočljiva previdnost.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Na razpolago so le omejeni klinični podatki glede uporabe escitaloprama med nosečnostjo. V študijah reproduktivne toksičnosti, ki so jih z escitalopramom opravili pri podganah, so ugotovili škodljive učinke na zarodek oziroma na plod, ne pa povečane pogostnosti pojavljanja malformacij (glejte poglavje 5.3). Zdravila Escitaham se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni nedvomno potrebno in le potem, ko smo skrbno pretehtali tveganja in koristi.

Uporaba SSRI v tretjem trimesečju nosečnosti ima pri novorojenem otroku lahko za posledico odtegnitveno reakcijo, vključno z nevrovedenjskimi motnjami. Poročali so o pojavu naslednjih učinkov pri novorojenčkih, kadar so nosečnice do poroda jemale SSRI: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, temperaturna nestabilnost, bruhanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tresenje, živčnost, razdražljivost, letargija, neprestani jok, somnolenca in težave pri sesanju ali spanju. Ti učinki lahko nakazujejo serotoninergične učinke ali odtegnitveni sindrom. Novorojenčka je treba opazovati, če je mati v zadnjem obdobju nosečnosti jemala escitalopram. Če so se SSRI uporabljali med nosečnostjo, se njihovega dajanja nikoli ne sme prekiniti naenkrat.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, zveča tveganje persistentne pljučne hipertenzije pri novorojencih (PPHN). Tveganje, ki so ga opazili, je bilo približno 5 primerov na 1.000 nosečnosti. Pri splošni populaciji sta se pojavila 1 do 2 primera PPHN na 1.000 nosečnosti.

### Dojenje

Pričakovati je, da se bo escitalopram izločal v materino mleko, zato zdravljenje z zdravilom Escitaham v obdobju dojenja ni priporočljivo.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raziskave o vplivih na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile opravljene. Čeprav je bilo ugotovljeno, da escitalopram ne vpliva na intelektualne funkcije ali psihomotorične sposobnosti, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo neugodno vpliva na presojo ali spretnost. Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo lahko vpliva na sposobnost za vožnjo motornih vozil in upravljanje s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki, značilni za skupino zdravil, imenovano SSRI, o katerih poročajo tudi pri escitalopramu bodisi na podlagi rezultatov s placebom kontroliranih raziskav ali na podlagi poročil o posameznih primerih po tem, ko je zdravilo prišlo na tržišče, so navedeni v nadaljevanju skupaj s pripadajočimi organskimi sistemi in pogostnostmi pojavljanja.

Navedene pogostnosti pojavljanja so bile vzete iz kliničnih preizkušanj in niso korigirane glede na placebo.

Pri ocenjevanju neželenih učinkov je uporabljen naslednji dogovor glede pogostnosti pojavljanja:

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)

|                                      | Zelo pogosti | Pogosti                                                                                        | Občasni                                                      | Redki                                                                                     | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|--------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |              |                                                                                                |                                                              |                                                                                           | trombocitopenija                                                  |
| Bolezni imunskega sistema            |              |                                                                                                |                                                              | anafilaktične reakcije                                                                    |                                                                   |
| Bolezni endokrinega sistema          |              |                                                                                                |                                                              |                                                                                           | neustrezno izločanje ADH                                          |
| Presnovne in prehranske motnje       |              | zmanjšan apetit, povečan apetit                                                                |                                                              |                                                                                           | hiponatriemija                                                    |
| Psihiatrične motnje                  |              | anksioznost, nemir, nenormalne sanje, zmanjšanje libida pri ženskah in pri moških, anorgazmija | bruksizem, vznemirjenost, živčnost, napadi panike, zmedenost | nasilnost, depersonalizacija, halucinacije, samomorilne misli/samomorilno vedenje (glejte | manija                                                            |

|                                                         |         |                                                                    |                                                           |                      |                                                 |
|---------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
|                                                         |         | pri ženskah                                                        |                                                           | poglavje 4.4)        |                                                 |
| Bolezni živčevja                                        |         | nespečnost, somnolenca, omotica/vrtoglavica, parestezija, tresenje | motnje okusa, motnje spanja, sinkopa                      | serotoninski sindrom | diskinezija, motnje gibanja, epileptični napadi |
| Očesne bolezni                                          |         |                                                                    | midriaza, nenormalen vid                                  |                      |                                                 |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           |         |                                                                    | tinitus                                                   |                      |                                                 |
| Srčne bolezni                                           |         |                                                                    | tahikardija                                               | bradikardija         |                                                 |
| Žilne bolezni                                           |         |                                                                    |                                                           |                      | posturalna hipotenzija                          |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |         | sinuzitis, zehanje                                                 | epistaksa                                                 |                      |                                                 |
| Bolezni prebavil                                        | slabost | driska, zaprtje, bruhanje, suha usta                               | krvavitve v prebavilih (vključno s krvavitvami v rektumu) |                      |                                                 |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |         |                                                                    |                                                           |                      | hepatitis                                       |
| Bolezni kože in podkožja                                |         | okrepljeno znojenje                                                | koprivnica, izpadanje las, kožni izpuščaji, srbenje       |                      | ekhimoza, angioedem                             |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |         | artralgija, mialgija                                               |                                                           |                      |                                                 |
| Bolezni sečil                                           |         |                                                                    |                                                           |                      | zadrževanje seča                                |
| Motnje reprodukcije in dojk                             |         | pri moških: motnje ejakulacije, impotenca                          | pri ženskah: menoragija, metroragija                      |                      | pri moških: priapizem, galaktoreja              |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         |         | utrujenost, pireksija                                              | edemi                                                     |                      |                                                 |
| Preiskave                                               |         | povečanje telesne mase                                             | zmanjšanje telesne mase                                   |                      | nenormalni rezultati testov delovanja jeter     |

Naslednji neželeni učinki se nanašajo na skupino zdravil, imenovano SSRI: psihomotorični nemir/akatzija (glejte poglavje 4.4) in anoreksija.

Odkar je bilo zdravilo lansirano na tržišče, so poročali o primerih podaljšanja intervala QT, predvsem pri bolnikih, ki so že prej imeli težave s srcem. Vzročne zveze ni bilo mogoče dokazati.

### Učinki SSRI

Epidemiološke študije, opravljene pretežno pri bolnikih starih 50 let ali več, kažejo na povečano tveganje zloma kosti pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ponovnega privzema serotonina in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki to tveganje povzroči, ni znan.

### Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili ob prenehanju zdravljenja s SSRI

Prenehanje zdravljenja z escitalopramom (še posebno, če je nenadno) ima običajno za posledico pojav odtegnitvenih simptomov. Reakcije, o katerih so najpogosteje poročali, so omotica/vrtoglavica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih dražljajev), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, slabost 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, izvede postopno zmanjševanje odmerkov zdravila Escitaham (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Klinični podatki o prevelikem odmerjanju escitaloprama so omejeni. Vendar pa so opazili, da posamezna zaužitja escitaloprama v odmerkih od 100 do 600 mg niso povzročila nobenih hujših simptomov, stanje pa se je brez posledic normaliziralo. Simptomi, ki so se pojavljali najpogosteje, so bili zaspanost, letargija, vznemirjenost, razdražljivost in tahikardija.

O smrtnih primerih zaradi prevelikega odmerjanja escitaloprama so poročali redko, če so ga osebe zaužile samega; pri večini primerov je šlo za sočasno zaužitje prekomernih odmerkov drugih zdravil.

Simptomi zastrupitve z racematom citaloprama > 600 mg: omotica/vrtoglavica, tremor, vznemirjenost, somnolenca, nezavest, epileptični napadi, tahikardija, spremembe v EKG s spremembami ST-T, razširitev kompleksa QRS, podaljšanje intervala QT, aritmije, depresija dihanja, bruhanje, rhabdmioliza, metabolična acidoza, hipokaliemija. Predvideva se, da bi preveliki odmerki escitaloprama povzročili podobne simptome.

### Zdravljenje

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina.

Oznaka ATC: N 06 AB 10

### Mehanizem delovanja

Escitalopram je selektiven zaviralec ponovnega privzema serotonina (5-HT). Zaviranje ponovnega privzema 5-HT je edini verjetni mehanizem delovanja escitaloprama, ki pojasnjuje njegove farmakološke in klinične učinke.

Escitalopram ima le majhno oziroma nima nobene afinitete za številne receptorje, kot so 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub>, za alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>- in betaadrenoreceptorje, histaminske receptorje H<sub>1</sub>, holinergične muskarinske, benzodiazepinske in opioidne receptorje.

### Klinična učinkovitost

#### *Epizode hude depresije*

V treh od štirih dvojno slepih, s placebom kontroliranih kratkotrajnih (8-tedenskih) študijah so ugotovili, da je bil escitalopram učinkovit pri akutnem zdravljenju epizod hude depresije. V dolgotrajni študiji preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko odprto zdravljenje z escitalopramom v odmerkih 10 ali 20 mg/dan, naključno razporejenih v skupino, ki je še naprej prejela escitalopram v enakem odmerku kot prej, in na skupino, ki je prejela placebo še nadaljnjih 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.

## **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<sub>maks</sub>), znaša 4 ure po večkratnih odmerkih). Tako kot pri racematu citaloprama je pričakovana absolutna biološka razpoložljivost escitaloprama okoli 80%.

### Porazdelitev

Navidezen volumen porazdelitve (V<sub>d,β</sub>/F) po peroralnem jemanju znaša približno 12 do 26 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine za escitalopram in njegove glavne presnovke je manjša od 80%.

### Biotransformacija

Escitalopram se presnavlja v jetrih v demetilirane in didemetilirane presnovke. Tako eni kot drugi so farmakološko aktivni. Drugi možni način je, da se dušik oksidira, pri čemer nastanejo N-oksidni presnovki. Tako osnovna spojina kot presnovki se delno izločajo v obliki glukuronidov. Po večkratnih odmerkih predstavljajo povprečne koncentracije demetiliranih presnovkov 28 do 31 %, povprečne koncentracije didemetiliranih presnovkov oziroma manj kot 5 % koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama v demetilirane presnovke poteka prvenstveno preko encima CYP2C19, možno pa je, da pri tem nekoliko sodelujeta tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

## Izločanje

Razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2\beta}$ ) po večkratnih odmerkih 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 (metabolično) in preko ledvic, pri čemer se večina odmerka izloči v obliki presnovkov s sečem.

Farmakokinetika je linearna. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnotežja so dosežene v približno enem tednu. Pri dnevnem odmerku 10 mg dosežejo koncentracije v stanju dinamičnega ravnotežja v povprečju 50 nmol/l (območje 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 50 % višja kot pri mladih zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

## Zmanjšano delovanje jeter

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

## Zmanjšano delovanje ledvic

Pri racematu citaloprama so opazali daljši razpolovni čas in manjše povečanje v izpostavljenosti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ( $Cl_{kr}$  10 do 53 ml/min). Koncentracij presnovkov v plazmi niso raziskovali, vendar so lahko zvišane (glej poglavje 4.2).

## Polimorfizem

Opažali so, da so imele osebe z manjšo presnovo s pomočjo encima CYP2C19 dvakrat tolikšno koncentracijo escitaloprama v plazmi kot osebe z obsežnim presnavljanjem. Pri osebah z manjšim presnavljanjem s pomočjo encima CYP2D6 večje izpostavljenosti niso opazali (glej poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Z escitalopramom niso opravili popolnega niza običajnih predkliničnih študij, ker so toksikokinetične in toksikološke študije z escitalopramom in s citalopramom, opravljene pri podganah, pokazale podoben profil pri obeh snoveh. Zato je mogoče pričakovati, da se lahko vse podatke, dobljene za citalopram, upošteva tudi pri escitalopramu.

Z escitalopramom niso opravili nobenih študij genotoksičnosti ali karcinogenosti. Citalopram (racemat) ni v nobeni izmed *in vivo* raziskav in tudi ne pri večini *in vitro* opravljenih raziskavah deloval genotoksično. Rezultati raziskav karcinogenosti pri peroralnem dajanju citaloprama mišim in podganam so pokazali povečano pogostnost pojavljanja karcinoma tankega črevesa pri podganah, kar je morebiti povezano z dajanjem

citaloprama. Ni jasno, ali je mogoče to ugotovitev razširiti na escitalopram, niti ali je ugotovitev pomembna za ljudi.

V primerjalnih toksikoloških raziskavah pri podganah sta escitalopram in citalopram povzročila toksične učinke na srce, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, po več tednih zdravljenja z odmerki, ki so povzročili splošno zastrupitev. Kardiotoksičnost naj bi bila bolj povezana z največjimi koncentracijami v plazmi kot pa s sistemsko izpostavljenostjo (AUC). Največje koncentracije v plazmi, pri katerih ni bilo opaziti nobenega učinka, so bile osemkrat večje od tistih, ki se dosežejo pri klinični uporabi, medtem ko je bila AUC za escitalopram samo 3- do 4-krat večja od izpostavljenosti, ki se jo doseže pri klinični uporabi. Pri citalopramu so bile vrednosti AUC za S-enantiomero 6- do 7-krat večje od izpostavljenosti, dosežene pri klinični uporabi. Te ugotovitve so verjetno povezane z izrazitim vplivom na biogene amine oziroma sekundarno na primarne farmakološke učinke, katerih posledice so hemodinamski učinki (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishemija. Vendar pa natančen mehanizem kardiotoksičnosti pri podganah ni jasen. Klinične izkušnje s citalopramom in podatki iz kliničnih študij z escitalopramom ne kažejo na klinično pomembnost teh ugotovitev.

Pri podganah so po dolgotrajni izpostavljenosti escitalopramu in citalopramu opazili povečano vsebnost fosfolipidov v nekaterih tkivih, npr. v pljučih, obmodku in jetrih. Spremembe v obmodku in jetrih, so opazili pri podobnem izpostavljanju kot pri človeku. Spremembe so reverzibilne po prenehanju zdravljenja. Akumulacijo fosfolipidov (fosfolipidoza) pri živalih so opazili pri mnogih kationskih ampifilnih zdravilih. Ni znano, ali je ta pojav pomemben tudi za človeka.

V študijah škodljivih vplivov escitaloprama in citaloprama na razvoj pri podganah so ugotovili embriotoksične učinke (zmanjšano težo zarodka in reverzibilno zakasnitev zakostenevanja) pri izpostavitvah, izraženih z AUC, ki so presegale izpostavitve, kakršno se doseže med klinično uporabo. Povečane pogostnosti pojavljanja malformacij niso opazili. Pred- in poporodna raziskava je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem dojenja pri izpostavitvah, izraženih z AUC, ki so presegale izpostavitve, kakršno se doseže med klinično uporabo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza (E460),  
premreženi natrijev karmelozat (E468),  
koloidni brezvodni silicijev dioksid,  
magnezijev stearat (E470b).

*Obloga filmsko obložene tablete:*

hipromeloza (E464),  
titanov dioksid (E171),  
makrogol 400.

### **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**

Nylon/Alu/PVC-pretisni omoti

7, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tablet (pretisni omoti),  
30 x 1, 100 x 1 (pretisni omoti z enoto odmerka),  
20 tablet (pretisni omoti) kot vzorci.

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**

Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG), Van-der-Smissen-Str. 1, D-22767, Hamburg,  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-154/08

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

17. 3. 2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24.10.2010