

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Starcitin 5 mg filmsko obložene tablete
Starcitin 10 mg filmsko obložene tablete
Starcitin 15 mg filmsko obložene tablete
Starcitin 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Starcitin 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,26 mg laktoze monohidrata.

Starcitin 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,53 mg laktoze monohidrata.

Starcitin 15 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,79 mg laktoze monohidrata.

Starcitin 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,05 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Starcitin 5 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta. Na eni strani je vtisnjena oznaka N53.

Starcitin 10 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta. Na eni strani je razdelilna zareza, na drugi pa vtisnjena oznaka N54. Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.

Starcitin 15 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta. Na eni strani je razdelilna zareza, na drugi pa vtisnjena oznaka N55. Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.

Starcitin 20 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta. Na eni strani je razdelilna zareza, na drugi pa vtisnjena oznaka N56. Tableto je mogoče razdeliti 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 obsesivno-kompulzivne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Varnosti zdravljenja z dnevnimi odmerki, večjimi od 20 mg, niso dokazali.
Zdravilo Starcitin se jemlje v enkratnem dnevnem odmerku, s hrano ali brez nje.

Epizode velike depresije

Običajni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika lahko dnevni odmerek povečamo na največ 20 mg.

Antidepresivni učinek se ponavadi razvije v dveh do štirih tednih zdravljenja. Ko so simptomi odpravljeni, je potrebno še vsaj šestmesečno zdravljenje, da se odziv utrdi.

Panična motnja z agorafobijo ali brez nje

Priporočeni začetni odmerek je v prvem tednu 5 mg dnevno, potem se ga poveča na 10 mg dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek dodatno poveča, vendar na največ 20 mg dnevno. Največja učinkovitost zdravila se pokaže po približno treh mesecih. Zdravljenje traja več mesecev.

Socialna anksiozna motnja

Običajni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Simptomi se ponavadi izboljšajo v dveh do štirih tednih zdravljenja. Na podlagi odziva posameznega bolnika se lahko odmerek pozneje zmanjša na 5 mg ali poveča na največ 20 mg dnevno.

Socialna anksiozna motnja je bolezen s kroničnim potekom. Zato je priporočeno trajanje zdravljenja dvanajst tednov, da se odziv utrdi. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, so preučili dolgotrajno zdravljenje do šest mesecev, ki pride v poštev pri posameznikih za preprečevanje ponovitve bolezni. Koristnost zdravljenja je treba redno ocenjevati.

Socialna anksiozna motnja je natančno opredeljen diagnostični termin za specifično motnjo, ki se je ne sme zamenjevati s pretirano sramežljivostjo. Farmakoterapija je indicirana samo, če motnja pomembno ovira poklicne in družabne dejavnosti.

Primernost tega zdravljenja v primerjavi s kognitivno vedenjsko terapijo še ni bila ocenjena. Farmakoterapija je del celostnega terapevtskega pristopa.

Obsesivno-kompulzivna motnja

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

Obsesivno-kompulzivna motnja je kronična bolezen, zato mora zdravljenje trajati dovolj dolgo, da bolezenski znaki zanesljivo izginejo.

Koristnost zdravljenja in ustreznost odmerkov je treba redno ocenjevati (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (nad 65 let)

Treba je razmisliti o začetnem zdravljenju s polovico običajnega priporočenega odmerka in o manjšem največjem odmerku (glejte poglavje 5.2).

Učinkovitosti escitaloprama pri zdravljenju starejših bolnikov s socialno anksiozno motnjo še niso preučili.

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Uporaba zdravila »Starcitin« pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, ker ni na voljo dovolj podatkov o njegovi učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerka. Pri bolnikih z zelo zmanjšanim delovanjem ledvic (Cl_{CR} , manjši od 30 ml/min) je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočen začetni odmerek 5 mg dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko dnevni odmerek nato poveča na 10 mg. Pri bolnikih z zelo zmanjšanim delovanjem jeter se priporočata previdnost in posebna pozornost pri prilagajanju odmerkov (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19

Za bolnike s počasno presnovo z encimom CYP2C19 v prvih dveh tednih zdravljenja priporočamo začetni odmerek 5 mg dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko dnevni odmerek nato poveča na 10 mg (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja

Nenadni prekinitev zdravljenja se je treba izogibati. Prenehanje zdravljenja z escitalopramom naj poteka tako, da se odmerek postopoma zmanjšuje v razmakih enega do dveh tednov. Tako se zmanjša možnost za pojav odtegnitvenih reakcij (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 prejšnjim predpisanim odmerkom. Zdravnik lahko nato nadaljuje zmanjševanje odmerka, vendar bolj postopoma.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za escitalopram ali katerokoli pomožno snov.

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoamin-oksidade (zaviralci MAO) **je kontraindicirano, ker obstaja tveganje za serotoninški sindrom z vznemirjenostjo, tremorjem, hipertermijo itd. (glejte poglavje 4.5). Kombinacija escitaloprama z reverzibilnimi zaviralci MAO-A (npr. moklobemidom) ali reverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO linezolidom je kontraindicirana, ker obstaja tveganje za pojav serotoninškega sindroma (glejte poglavje 4.5).**

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi v nadaljevanju veljajo za terapevtski razred zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI – *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti in varnosti se uporabo escitaloprama odsvetujemo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. V kliničnih preskušanjih so pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z antidepresivi, pogostejše opažali s samomorom povezano vedenje (poskus samomora in razmišljanje o samomoru) in sovražnost (večinoma nasilnost, nasprotovno vedenje in jezo) v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo. Če se glede na klinične potrebe zdravnik kljub temu odloči za zdravljenje, mora biti pozoren na pojav simptomov samomorilnosti pri bolniku. Poleg tega ni na voljo dovolj podatkov o varnosti dolgotrajne uporabe pri otrocih in mladostnikih kar zadeva rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

Protislovna anksioznost

Pri nekaterih bolnikih s panično motnjo se lahko simptomi anksioznosti na začetku zdravljenja z antidepresivi poslabšajo. Ta protislovna reakcija ponavadi mine v dveh tednih nadaljnjega zdravljenja. Priporočamo majhen začetni odmerek, da se zmanjša verjetnost anksioženega učinka (glejte poglavje 4.2).

Epileptični napadi

Če se pri bolniku pojavijo epileptični napadi, je treba prenehati z zdravljenjem. Zdravil iz skupine SSRI bolniki z nestabilno epilepsijo ne smejo jemati, tiste z nadzorovano epilepsijo pa je treba natančno spremljati. Če se poveča pogostost epileptičnih napadov, je treba prekiniti zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI.

Manija

Selektivne zaviralce privzema serotonina je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli manijo ali hipomanijo. Zdravljenje je treba opustiti pri vsakem bolniku, ki prehaja v manično fazo.

Sladkorna bolezen

Pri sladkornih bolnikih se lahko zaradi jemanja zdravila iz skupine SSRI spremeni glikemični nadzor (hipoglikemija ali hiperglikemija). Morda bo treba prilagoditi odmere insulina in/ali peroralnih antidiabetikov.

Samomorilnost/razmišljanje o samomoru

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za samomorilne misli, samopoškodovanje in samomorilnost. Tveganje je prisotno, dokler se bolnikovo stanje znatno ne izboljša. V prvih nekaj tednih zdravljenja ali dlje se stanje morda še ne bo izboljšalo, zato je treba v tem obdobju bolnike skrbno nadzorovati. Splošna klinična izkušnja pri zdravljenju z vsemi antidepresivi je, da se v zgodnjih stopnjah okrevanja tveganje za samomor lahko poveča.

S povečanim tveganjem za samomorilno vedenje so lahko povezane tudi druge duševne motnje, ki se ponavadi zdravijo z escitalopramom. Poleg tega se lahko ta stanja pojavljajo sočasno z veliko depresijo. Pri zdravljenju bolnikov z drugimi duševnimi motnjami je zato treba upoštevati enake previdnostne ukrepe, kot veljajo za zdravljenje bolnikov z veliko depresijo.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi dogodke, povezane s samomorom, ali tistih, ki pred začetkom zdravljenja kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti, obstaja večje tveganje za razmišljanje o samomoru ali poskus samomora, in jih je treba med zdravljenjem natančno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih z duševnimi motnjami je pokazala, da je pri bolnikih, mlajših od 25 let, tveganje za samomorilno vedenje večje pri tistih, ki so jemali antidepresive, v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo.

Med zdravljenjem, zlasti v začetnem obdobju in po spremembah odmerkov, je treba natančno spremljati bolnike, še posebej tiste, pri katerih je tveganje večje. Bolnika in tiste, ki zanj skrbijo, je treba opozoriti, naj bodo pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, razmišljanje o samomoru, samomorilno vedenje in nenavadne spremembe vedenja. Če se ti znaki pojavijo, morajo nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Hiponatriemija

Pri redkih bolnikih se med uporabo SSRI pojavi hiponatriemija, ki verjetno nastane zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) in se ponavadi popravi po prenehanju zdravljenja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so starostniki, bolniki s cirozo ali tisti, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da povzročajo hiponatriemijo.

Krvavitve

Pri uporabi SSRI so poročali o kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpura. Priporoča se previdnost pri bolnikih, ki jemljejo SSRI – zlasti sočasno s peroralnimi antikoagulansi, zdravili z znanim vplivom na funkcijo trombocitov (npr. netipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol) – in pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Klinične izkušnje s sočasnim zdravljenjem s SSRI in elektrokonvulzivno terapijo so omejene, zato priporočamo previdnost.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba zdravil iz skupine SSRI/SNRI je povezana z razvojem akatizije, za katero sta značilni subjektivno neprijetna oziroma moteča nemirnost in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost mirnega sedenja ali stanja. Akatizija se najpogosteje pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo te simptome, bi lahko bilo povečanje odmerka škodljivo.

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi escitaloprama z zdravili, ki imajo serotoninergične učinke, na primer sumatriptanom in drugimi triptani, tramadolom in triptofanom, se priporoča previdnost. Pri redkih bolnikih, ki so se sočasno zdravili s SSRI in serotoninergičnimi zdravili, se je pojavil serotoninski sindrom. Na razvoj tega sindroma lahko kaže kombinacija simptomov, kot so vznemirjenost, tremor, mioklonus in hipertermija. Če se ta sindrom pojavi, je treba nemudoma opustiti zdravljenje s SSRI in serotoninergičnim zdravilom ter uvesti simptomatsko zdravljenje.

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja

Po prenehanju zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še posebej, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja pojavili pri približno 25 % bolnikov, zdravljenih z escitalopramom, in pri 15 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom zdravila in hitrostjo zmanjševanja odmerka. Kot odtegnitvene reakcije so najpogostejše navajali omotičnost, senzorične motnje (vključno s parestezijo in občutki, podobnimi električnim šokom), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, navzeo in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko hudi.

Ponavadi se pojavijo v prvih nekaj dneh po prenehanju zdravljenja, zelo redko pa so poročali o takih simptomih tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmere.

Večinoma ti simptomi minejo sami po sebi in ponavadi izginejo v dveh tednih, vendar lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dalj časa (dva do tri mesece ali več). Zato se ob opuščanju zdravljenja priporoča postopno zmanjševanje odmerka escitaloprama v obdobju več tednov ali mesecev, odvisno od bolnikovih potreb (glejte »Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja«, poglavje 4.2).

Koronarna srčna bolezen

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

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali okvarjeno absorpcijo glukoze ali galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Kontraindicirane kombinacije

Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO

Pri bolnikih, ki so se zdravili s SSRI v kombinaciji z neselektivnim ireverzibilnim zaviralcem monoamin-oksidade (zaviralcem MAO), in pri bolnikih, ki so začeli jemati zaviralec MAO kmalu po tem, ko so se prenehali zdraviti s SSRI, so poročali o resnih reakcijah (glejte poglavje 4.3). Pri nekaterih bolnikih je nastopil serotoniniski sindrom (glejte poglavje 4.8).

Kombinacija escitaloprama in neselektivnih ireverzibilnih zaviralcev MAO je kontraindicirana.

Escitalopram se sme uvesti 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO. Po prenehanju zdravljenja z escitalopramom je treba počakati vsaj 7 dni, preden se uvede neselektivni ireverzibilni zaviralec MAO.

Reverzibilni selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)

Kombinacija escitaloprama in zaviralca MAO-A, kot je moklobemid, je kontraindicirana zaradi tveganja za nastop serotoniniskega sindroma (glejte poglavje 4.3). Če se izkaže, da je ta kombinacija potrebna, je treba začeti zdravljenje z najmanjšim priporočenim odmerkom in povečati klinični nadzor.

Reverzibilni neselektivni zaviralec MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je reverzibilen neselektiven zaviralec MAO in se ga ne sme dajati bolnikom, ki se zdravijo z escitalopramom. Če se izkaže, da je ta kombinacija potrebna, se sme uporabljati najmanjši priporočeni odmerek, ob natančnem kliničnem spremljanju (glejte poglavje 4.3).

Ireverzibilni selektivni zaviralec MAO-B (selegilin)

Zaradi nevarnosti, da nastopi serotoniniski sindrom, je v primeru sočasne uporabe escitaloprama in selegilina (ireverzibilen zaviralec MAO-B) potrebna previdnost. Sočasna uporaba selegilina v odmerkih do 10 mg dnevno in racemata citaloprama je bila varna.

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba s serotoninergičnimi zdravili (npr. tramadolom, sumatriptanom in drugimi triptani) lahko povzroči nastop serotoninškega sindroma.

Zdravila, ki znižujejo prag vzdražnosti za epileptične napade

SSRI utegnejo znižati prag vzdražnosti za epileptične napade. Ob sočasni uporabi escitaloprama in drugih zdravil, ki bi lahko znižala prag vzdražnosti za epileptične napade (npr. antidepresivi (triciklični, SSRI), nevroleptiki (fenotiazini, tioksanteni in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol), priporočamo previdnost.

Litij in triptofan

Pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev prevzema serotonina z litijem ali triptofanom so poročali o povečanih učinkih, zato je pri kombiniranem zdravljenju z zaviralci SSRI in temi zdravili potrebna previdnost.

Šentjanževka

Sočasna uporaba zaviralcev SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do pogostejšega pojavljanja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Če se escitalopram kombinira s peroralnimi antikoagulansi, je lahko antikoagulacijski učinek drugačen. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulansi, je treba ob uvedbi ali prenehanju terapije z escitalopramom natančno spremljati koagulacijo (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Med escitalopramom in alkoholom ni pričakovati nobenih farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij. Vendar se, kot pri drugih psihotropnih zdravilih, kombiniranje z alkoholom odsvetuje.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprama

Pri presnovi escitaloprama sodeluje pretežno encim CYP2C19, vendar lahko k njej v manjši meri prispevata tudi CYP3A4 in CYP2D6. Presnovo glavnega metabolita S-DCT (demetiliran escitalopram) verjetno delno katalizira encim CYP2D6.

Sočasna uporaba escitaloprama in omeprazola (zaviralec CYP2C19) v odmerku 30 mg enkrat dnevno je povzročila zmerno (približno 50-odstotno) povišanje koncentracij escitaloprama v plazmi.

Sočasna uporaba escitaloprama in cimetidina (zmerno močan splošen zaviralec encimov) v odmerku 400 mg dvakrat dnevno je povzročila zmerno (približno 70-odstotno) povišanje koncentracij escitaloprama v plazmi. Pri sočasni uporabi escitaloprama in zaviralcev encima CYP2C19 (npr. omeprazola, esomeprazola, fluvoksamina, lansoprazola, tiklopidina) ali cimetidina je zato potrebna previdnost. Na podlagi opazovanja neželenih učinkov med sočasnim zdravljenjem bo morda treba zmanjšati odmere escitaloprama.

Vpliv escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil

Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Priporoča se previdnost ob sočasni uporabi escitaloprama z zdravili, ki jih večinoma presnavlja ta encim in ki imajo ozko terapevtsko okno (npr. flekainid, propafenon in metoprolol (kadar se uporablja za srčno popuščanje), ali z nekaterimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in jih pretežno presnavlja encim CYP2D6 (npr. antidepresivi, kot so dezipramin, klomipramin in nortriptilin, ali antipsihotiki, kot so risperidon, tioridazin in haloperidol). Morda bo treba prilagoditi odmere.

Sočasna uporaba z dezipraminom in metoprololom je v obeh primerih povzročila dvakratno povišanje plazemskih koncentracij teh dveh substratov encima CYP2D6. Študije *in vitro* so pokazale, da lahko tudi escitalopram nekoliko zavira encim CYP2C19. Pri sočasni uporabi zdravil, ki jih presnavlja CYP2C19,

priporočamo previdnost.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za escitalopram so na voljo samo omejeni klinični podatki o uporabi pri nosečnicah. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki so jih za escitalopram opravili pri podganah, so ugotovili embriotoksične oziroma fetotoksične učinke, vendar brez povečanja pojavnosti malformacij (glejte poglavje 5.3).

Escitalopram se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če je to nujno potrebno, in šele po temeljiti oceni razmerja med tveganjem in pričakovano koristjo zdravljenja.

Če je mati escitalopram uporabljala med pozno nosečnostjo, zlasti v tretjem trimesečju, je treba novorojenca opazovati. Nenadni prekinitvi zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Če se je mati zdravila s SSRI ali SNRI med pozno nosečnostjo, se pri novorojencu lahko pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, napadi/krči, nestabilna telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertoničnost, hipotoničnost, hiperrefleksija, tremor, živčnost, razdražljivost, letargija, nenehen jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali pa gre za odtegnitveno reakcijo. V večini primerov se zapleti začnejo takoj ali kmalu (manj kot 24 ur) po rojstvu.

Dojenje

Pričakovati je, da se bo escitalopram izločal v materino mleko, zato dojenje v obdobju zdravljenja ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dokazali so, da escitalopram učinkoval na intelektualne funkcije ali psihomotorične zmožnosti, vendar pa lahko vsako psihoaktivno zdravilo oslabi presojo in sposobnosti. Bolnike je treba opozoriti, da utegne zdravljenje vplivati na njihovo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so najpogostejši v prvem ali drugem tednu zdravljenja, pozneje pa se njihova intenzivnost in pogostost ponavadi zmanjšata.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavljajo med uporabo SSRI, in o katerih so poročali v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, ali spontano v obdobju trženja zdravila. Učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostosti.

Pogostost pojavljanja je povzeta po kliničnih študijah in ni popravljena glede na placebo. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostost (ni je mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostost
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase		nenormalne vrednosti jetrnih testov
Srčne bolezni			tahikardija	bradikardija	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					trombocitopenija
Bolezni živčevja		nespečnost, zaspanost, omočica, parestezije, tremor	motnje okušanja, motnje spanja, sinkopa	serotoninski sindrom	diskinezije, motnje gibanja, konvulzije

Očesne bolezni			midriaza, motnje vida		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		sinusitis, zehanje	epistaksa		
Bolezni prebavil	navzea	diareja, zaprtje, bruhanje, suha usta	krvavitve v prebavilih (vključno z rektalnimi krvavitvami)		
Bolezni sečil					retenca urina
Bolezni kože in podkožja		močnejše potenje	urtikarija, alopecija, izpuščaj, pruritus		ekhimoza, angioedem
Bolezni mišično- skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti		artralgija, mialgija			
Bolezni endokrinega sistema					neustrezno izločanje ADH
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit, povečan apetit			hiponatriemija
Žilne bolezni					ortostatska hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, pireksija	edem		
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis
Motnje reprodukcije in dojk		moški: motnje ejakulacije, impotenca	ženske: metroragija, menoragija		galaktoreja moški: priapizem
Psihiatrične motnje		anksioznost, nemirnost, nenavadne sanje; moški in ženske: zmanjšan libido; ženske:	bruksizem, agitacija, živčnost, panični napad, zmedenost	agresija, depersonaliza cija, halucinacije	manija, razmišljanje o samomoru in samomorilno vedenje ¹

		anorgazmija			
--	--	-------------	--	--	--

¹ O primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja so poročali med zdravljenjem z escitalopramom ali kmalu po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Za terapevtski razred SSRI so navajali naslednje neželene učinke: psihomotorični nemir/akatizija (glejte poglavje 4.4) in anoreksija.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih podaljšanja intervala Q-T, večinoma pri bolnikih, ki so že prej imeli bolezen srca. Vzročne zveze niso ugotovili.

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje zdravljenja s SSRI/SNRI (zlasti, če je nenadno) pogosto privede do odtegnitvenih simptomov. Kot odtegnitvene reakcije so najpogostejše navajali omotičnost, senzorične motnje (vključno s parestezijo in občutki, podobnimi električnim šokom), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), nemirnost ali anksioznost, navzeo in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Ti simptomi so večinoma blagi do zmerni in minejo sami po sebi, vendar so lahko pri nekaterih bolnikih hudi in/ali dolgotrajni. Ko zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno, se priporoča postopno opuščanje z zmanjševanjem odmerkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Med zdravljenjem z escitalopramom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Klinični podatki o prevelikem odmerjanju escitaloprama so omejeni, v veliko primerih pa je šlo tudi za sočasne prekomerne odmerke drugih zdravil. Simptomi so bili večinoma blagi ali jih ni bilo. O smrtnih izidih zaradi prekomernega odmerka samega escitaloprama so redko poročali; večina primerov je vključevala tudi sočasne prevelike odmerke drugih zdravil. Uporaba samega escitaloprama v odmerkih med 400 in 800 mg ni povzročila hudih simptomov.

Simptomi

Simptomi, ki so jih opazili v dokumentiranih primerih prekomernega odmerjanja escitaloprama, so v glavnem povezani z osrednjim živčevjem (od omotice, tremorja in vznemirjenosti do redkih primerov serotoninskega sindroma, konvulzij in kome), prebavili (navzea oziroma bruhanje), srcem in ožiljem (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala Q-T in aritmija) ter spremenjenim ravnovesjem elektrolitov in tekočin (hipokaliemija, hiponatriemija).

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Treba je vzpostaviti in vzdrževati dihalno pot ter zagotoviti ustrezno dihalno funkcijo in preskrbo s kisikom. Izpiranje želodca je treba opraviti čim prej po zaužitju zdravila. V poštevek pride uporaba aktivnega oglja. Poleg splošnega simptomatskega in podpornega zdravljenja se priporoča tudi preverjanje delovanja srca in vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci prevzema serotonina.
Oznaka ATC: N06AB10.

Način delovanja

Escitalopram je selektiven zaviralec ponovnega privzema serotonina (5-HT). Zaviranje ponovnega privzema 5-HT je edini verjetni način delovanja, ki pojasnjuje farmakološke in klinične učinke escitaloprama. Escitalopram nima ali ima zelo majhno afiniteto za vrsto receptorjev, vključno s 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁- in D₂-receptorji, α_1 -, α_2 -, β -adrenoreceptorji, histaminskimi receptorji H₁, holinergičnimi muskarinskimi, benzodiazepinskimi in opioidnimi receptorji.

Klinična učinkovitost

Epizode velike depresije

Učinkovitost escitaloprama pri akutnem zdravljenju epizod velike depresije so dokazali v treh od štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, kratkotrajnih študij (8 tednov). V dolgotrajni študiji preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko odprto zdravljenje z escitalopramom v odmerku 10 ali 20 mg dnevno, naključno razdeljenih v skupino, ki je še naprej dobivala enak odmerek escitaloprama, ali v skupino s placebom. Študija je trajala do 36 tednov. V tej študiji je pri bolnikih, ki so jemali escitalopram, v obdobju naslednjih 36 tednov preteklo bistveno več časa do ponovitve bolezni kot pri tistih, ki so dobivali placebo.

Socialna anksiozna motnja

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

Obsesivno-kompulzivna motnja

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

Preprečevanje ponovitve bolezni je bilo dokazano za odmerka escitaloprama 10 in 20 mg dnevno 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

Tablete: absorpcija je skoraj popolna in neodvisna od zaužitja hrane. (Povprečni čas do najvišje koncentracije (povprečni T_{max}) je po večkratnem odmerjanju 4 ure.) Kot pri racematu citalopramu se pričakuje, da bo absolutna biološka uporabnost escitaloprama okoli 80-odstotna.

Porazdelitev

Po peroralnem vnosu je navidezni volumen porazdelitve (V_{d,β}/F) približno 12 do 26 l/kg. Vezava escitaloprama in njegovih glavnih presnovkov na beljakovine v plazmi je manj kot 80-odstotna.

Presnova

Escitalopram se presnavlja v jetih v demetilirane in didemetilirane presnovke. Oboji so farmakološko aktivni. Alternativno se dušik lahko oksidira v dušikove oksidne presnovke. Osnovna spojina in presnovki se delno izločajo kot glukuronidi. Po večkratnem odmerjanju so povprečne koncentracije demetiliranih in presnovkov navadno 28-31 %, didemetiliranih presnovkov pa manj kot 5 % koncentracije escitaloprama. Presnovo escitaloprama v demetilirane presnovke v glavnem opravlja encim CYP2C19, nekoliko lahko prispevata tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2\beta}$) po večkratnem odmerjanju je okoli 30 ur in plazemski očistek po peroralnem odmerjanju (Cl_{oral}) je okoli 0,6 l/min). Glavni metaboliti imajo pomembno daljši razpolovni čas. Predvidevajo, da se escitalopram in njegovi glavni metaboliti izločajo skozi jetra (presnovno) in ledvice, pri čemer se večina odmerka izloči z urinom v obliki metabolitov. Farmakokinetika je linearna. Ustajene koncentracije v plazmi se vzpostavijo v približno enem tednu. Pri dnevnem odmerku 10 mg je povprečna ustaljena koncentracija 50 nmol/l (razpon od 20 do 125 nmol/l).

Starejši bolniki (nad 65 let)

Videti je, da 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 ali zmerno okvaro jeter (A in B po razvrstitvi Child-Pugh) je bil razpolovni čas escitaloprama približno dvakrat daljši, izpostavljenost pa za približno 60 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje ledvic

Z racematom citalopramom so pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (Cl_{cr} 10 – 53 ml/min) opazili daljši razpolovni čas in nekoliko povečano izpostavljenost. Koncentracij presnovkov v plazmi niso preučevali, vendar bi lahko bile povišane (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

Z escitalopramom niso opravili celotnih standardnih predkliničnih študij, ker so premostitvene toksikokinetične in toksikološke študije, izvedene na podganah z escitalopramom in citalopramom, pokazale podoben profil obeh. Zato se lahko vsi podatki o citalopramu upoštevajo tudi za escitalopram.

V primerjalnih toksikoloških študijah pri podganah sta escitalopram in citalopram po nekaj tednih zdravljenja z odmerki, ki so povzročili splošno zastrupitev, imela toksične učinke na srce, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem. Kardiotoksičnost bi naj bila povezana z vrhovi plazemskih koncentracij in ne s sistemsko izpostavljenostjo (AUC). Vrhovi plazemskih koncentracij, ko ni bilo opaziti nobenega učinka, so bili osemkrat večji od tistih med klinično uporabo, medtem ko je bila vrednost AUC za escitalopram samo tri- do štirikrat večja od izpostavljenosti, dosežene med klinično uporabo. Za citalopram so bile vrednosti AUC za S-enantiomer šest- do sedemkrat večje od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Te ugotovitve so verjetno povezane s povečanim vplivom na biogene amine, t.j. posledico primarnih farmakoloških učinkov, ki se odraža v hemodinamičnih učinkih (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishemijski, vendar natančen mehanizem kardiotoksičnosti pri podganah ni jasn. Klinične izkušnje s citalopramom in izkušnje iz kliničnih preskušanj escitaloprama ne kažejo, da bi te ugotovitve imele klinično povezavo.

Pri podganah so po dolgotrajnem zdravljenju z escitalopramom in citalopramom ugotovili povečano vsebnost fosfolipidov v nekaterih tkivih (npr. pljuča, nadmodke in jetra). Spremembe v nadmodku in jetrih so opazili, ko je bila izpostavljenost podobna kot pri ljudeh. Po prenehanju zdravljenja je učinek reverzibilen. Kopičenje fosfolipidov (fosfolipidoza) pri živalih so opazili pri uporabi mnogih kationskih amfifilnih zdravil. Ni znano, ali je ta pojav pomemben tudi za ljudi.

V študijah toksičnih učinkov na razvoj, ki so jih opravili s podganami, so pri izpostavljenosti, izraženi z vrednostjo AUC, ki je presegala izpostavljenost pri klinični uporabi, opazili embriotoksične učinke (zmanjšano težo plodu in reverzibilno zapoznelo okostenevanje). Povečane pogostosti malformacij niso opazili.

Pred- in poporodna študija je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem laktacije pri izpostavljenosti, izraženi z vrednostjo AUC, ki je presegala izpostavljenost pri klinični uporabi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza (E460)
mikrokristalna celuloza, silicizirana
smukec
premreženi natrijev karmelozat

Obloga tablete:

»belo barvilo Opadry II 33G28523«:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
laktoza monohidrat
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v hladno izdelanem pretisnem omotu (iz PA/Al/PVC-Al), ki vsebuje 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 ali 200 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih navodil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.

Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Starcitin 5 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2018/10

Starcitin 10 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2019/10

Starcitin 15 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2020/10

Starcitin 20 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2021/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

06.10.2010

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

19.04.2009