

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Escital 10 mg raspadljiva tableta za usta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg escitaloprama, u obliku escitalopramoksalata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Escital 10 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 117,87 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Escital 10 mg: bijela do gotovo bijela, okrugla, ravna tableta s kosim rubovima i utisnutim „10“ s jedne strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Escital tablete koriste se za liječenje:

- velikih depresivnih epizoda
- paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije
- socijalnog anksioznog poremećaja (socijalne fobije)
- generaliziranog anksioznog poremećaja
- opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Sigurnost primjene dnevnih doza iznad 20 mg nije utvrđena.

#### **Velike depresivne epizode**

Uobičajena je doza 10 mg jednom dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati do maksimalne dnevne doze od 20 mg.

Za postizanje antidepresivnog učinka obično su potrebna 2-4 tjedna. Nakon povlačenja simptoma, liječenje je potrebno nastaviti još barem 6 mjeseci radi stabilizacije stanja.

#### **Panični poremećaj sa ili bez agorafobije**

Preporučuje se početna doza od 5 mg tijekom prvog tjedna, a zatim povećanje doze na

10 mg dnevno. Doza se može dodatno povećati, sve do maksimalne dnevne doze od 20 mg, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika na terapiju. Maksimalna se učinkovitost postiže nakon približno 3 mjeseca. Liječenje traje nekoliko mjeseci. Escital nije dostupan u jačini od 5 mg. Za dozu od 5 mg potrebno je uzeti drugi lijek dostupan na tržištu koji sadrži escitalopram.

### **Socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija)**

Uobičajena je doza 10 mg jednom dnevno. Obično su potrebna 2-4 tjedna da dođe do povlačenja simptoma. Nakon toga, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može postupno smanjiti na 5 mg ili povećati do maksimalne dnevne doze od 20 mg. Socijalni anksiozni poremećaj je bolest kroničnog tijeka te se preporučuje provesti liječenje tijekom 12 tjedana kako bi se stabilizirao odgovor bolesnika. Praćeno je i produljeno davanje lijeka tijekom 6 mjeseci bolesnicima koji su pokazali pozitivan odgovor na terapiju. Rezultati su pokazali da se produljeno davanje lijeka radi sprječavanja recidiva bolesti treba razmatrati za svakog bolesnika zasebno i da je stoga neophodno redovito procjenjivati pozitivne učinke liječenja.

Escital nije dostupan u jačini od 5 mg. Za dozu od 5 mg potrebno je uzeti drugi lijek dostupan na tržištu koji sadrži escitalopram.

Socijalni anksiozni poremećaj je vrlo dobro definiran dijagnostički termin za jedan specifični poremećaj, kojeg ne treba zamijeniti s pretjeranom stidljivošću. Farmakoterapija je indicirana samo ako poremećaj u značajnoj mjeri utječe na profesionalne i društvene aktivnosti. Nije se uspoređivao ovaj način liječenja s kognitivno bihevioralnom terapijom. Farmakoterapija je samo dio cjelovite strategije liječenja.

### **Generalizirani anksiozni poremećaj**

Početna je doza 10 mg jednom dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do maksimalne dnevne doze od 20 mg.

Produljeno liječenje kod bolesnika koji su primali 20 mg na dan i koji su pokazali pozitivan odgovor na terapiju praćeno je tijekom najmanje 6 mjeseci. Pozitivne učinke liječenja i visinu doze potrebno je opetovano procjenjivati u redovitim vremenskim razmacima (vidjeti dio 5.1).

### **Opsesivno-kompulzivni poremećaj (*engl. Obsessive-Compulsive Disorder, OCD*)**

Početna doza iznosi 10 mg jednom dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do maksimalne dnevne doze od 20 mg. S obzirom da je OCD kronična bolest, bolesnike treba liječiti dovoljno dugo kako bi se potvrdilo da više nemaju simptoma.

Pozitivne učinke liječenja i visinu doze potrebno je opetovano procjenjivati u redovitim vremenskim intervalima (vidjeti dio 5.1).

### *Stariji bolesnici (>65 godina)*

Početna doza je 5 mg jednom dnevno. Escital nije dostupan u jačini od 5 mg. Za dozu od 5 mg potrebno je uzeti drugi lijek dostupan na tržištu koji sadrži escitalopram.

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2). Učinkovitost escitaloprama u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja u starijih bolesnika nije ispitivana.

### *Pedijatrijska populacija*

Escitalopram se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata u dobi ispod 18

godina (vidjeti dio 4.4).

#### *Smanjena funkcija bubrega*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije potrebna. Oprez se savjetuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  manji od 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

#### *Smanjena funkcija jetre*

Početna doza od 5 mg dnevno tijekom prva dva tjedna liječenja preporučuje se bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do 10 mg dnevno. Oprez i posebno pažljivo titriranje doze savjetuju se bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Escital nije dostupan u jačini od 5 mg. Za dozu od 5 mg potrebno je uzeti drugi lijek dostupan na tržištu koji sadrži escitalopram.

#### *Bolesnici sa sporim metabolizmom CYP2C19*

Bolesnicima za koje je poznato da su spori metabolizatori s obzirom na CYP2C19, preporučuje se početna doza od 5 mg dnevno tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2).

Escital nije dostupan u jačini od 5 mg. Za dozu od 5 mg potrebno je uzeti drugi lijek dostupan na tržištu koji sadrži escitalopram.

#### *Simptomi ustezanja koji se očituju prilikom prekida liječenja*

Mora se izbjegavati nagli prekid liječenja. Kada se prekida liječenje escitalopramom, dozu treba postupno smanjivati tijekom jednog ili dva tjedna kako bi se smanjio rizik od simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.4. i 4.8). Ako se prilikom smanjenja doze ili nakon prestanka liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, potrebno je razmotriti ponovno vraćanje prethodne doze. Naknadno, liječnik može nastaviti sa smanjivanjem doze, ali na polaganiji način.

#### Način primjene

Escital tablete koriste se u obliku pojedinačne dnevne doze, a mogu se uzeti sa ili bez hrane.

Tabletu treba staviti na jezik, gdje se brzo raspadne i može se progutati bez vode. Raspadljive tablete za usta su krhke i s njima treba postupati pažljivo. Tableta nema razdjelnu crtu i ne može se podijeliti na jednake doze. Doza se mora uzeti odmah nakon otvaranja blistera.

Raspadljive tablete za usta se preporučuju za bolesnike koji imaju poteškoća s gutanjem uobičajenih tableta, ili u situacijama u kojima tekućina nije dostupna.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na escitalopram ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirano je istodobno liječenje s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima) zbog rizika nastanka serotoninškog sindroma s agitacijom, tremorom, hipertermijom itd. (vidjeti dio 4.5).

Kontraindicirana je kombinacija escitaloprama s reverzibilnim MAO-A inhibitorima (npr. moklobemid) ili s reverzibilnim neselektivnim MAO-inhibitorom linezolidom, zbog rizika od serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.5).

Escitalopram je kontraindiciran u bolesnika za koje se zna da imaju produljen QT-interval ili u bolesnika sa prirođenim sindromom dugog QT intervala.

Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Niže navedena posebna upozorenja i mjere opreza odnose se na cijelu terapijsku skupinu SSRI (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina).

##### Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Escitalopram se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina. U kliničkim ispitivanjima antidepresiva u djece i adolescenata uočena je veća učestalost suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljskog ponašanja (najčešće u vidu agresivnosti, inatljivog ponašanja i bijesa) u skupini onih koji su dobivali antidepresive nego u skupini koja je dobivala placebo. Ako se, unatoč tome, zbog izražene kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o sigurnosti dugotrajne primjene u djece i adolescenata u pogledu rasta i razvoja te sazrijevanja njihovih kognitivnih funkcija i ponašanja.

##### Paradoksalna anksioznost

Pojedini bolesnici s paničnim poremećajem mogu u početku liječenja antidepresivima osjetiti simptome pojačane anksioznosti. Ova paradoksalna reakcija obično se povlači unutar dva tjedna kontinuiranog liječenja. Stoga se savjetuje niža početna doza kako bi se smanjila vjerojatnost razvoja pojačane anksioznosti (vidjeti dio 4.2).

##### Napadaji

Ako bolesnik razvije napadaje po prvi puta ili ako se poveća učestalost napadaja (u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana epilepsija), mora se prekinuti davanje escitaloprama. SSRI-e treba izbjegavati kod bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pažljivo nadzirati.

##### Manija

U bolesnika s manijom/hipomanijom u anamnezi, SSRI-e treba primjenjivati s oprezom. SSRI-e treba prestati davati ukoliko bolesnik ulazi u maničnu fazu.

##### Dijabetes

U bolesnika s dijabetesom, liječenje sa SSRI može utjecati na kontrolu glikemije (pojava hipoglikemije ili hiperglikemije). Možda će biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i/ili oralnog hipoglikemika.

##### Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i

suicida (događaja povezanih sa suicidom). Ovaj rizik prisutan je sve dok ne nastupi značajna remisija bolesti. S obzirom da do poboljšanja ne mora doći tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja pa i dulje, bolesnike treba pomno nadzirati sve dok ne nastupi poboljšanje. Kliničko iskustvo općenito pokazuje da je moguć povećan rizik suicida tijekom ranih faza oporavka.

Ostali psihijatrijski poremećaji kod kojih se propisuje escitalopram također mogu biti povezani s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Osim toga, ti poremećaji mogu biti u komorbiditetu s velikim depresivnim poremećajem. Zbog toga je prilikom liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima potrebno pridržavanje istih mjera opreza koje vrijede za liječenje bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da su bolesnici koji u anamnezi imaju događaje povezane sa suicidom, ili bolesnici koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja prije samog početka liječenja, više izloženi riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida pa ih tijekom liječenja treba pomno nadzirati. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je da u bolesnika mlađih od 25 godina postoji veći rizik od suicidalnog ponašanja pri uporabi antidepresiva nego pri uporabi placeba.

Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom liječenja, osobito bolesnike s povećanim rizikom, naročito na početku liječenja te nakon promjene doze. Bolesnike (i osobe koje skrbe o bolesnicima) treba upozoriti na važnost praćenja znakova bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli, kao i neobičnih promjena u ponašanju i o potrebi traženja liječničkog savjeta odmah po pojavi navedenih simptoma.

#### Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena SSRI/SNRI (selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina/selektivnih inhibitora ponovne pohrane noradrenalina) povezana je s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnom nelagodnom ili opterećujućim nemirom nogu i potrebom za kretanjem, koju često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Najveća je vjerojatnost za njenu pojavu unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju te simptome, povećanje doze može biti štetno.

#### Hiponatremija

Hiponatremija, vjerojatno uzrokovana neodgovarajućom sekrecijom antidiuretskog hormona (SIADH), rijetko je prijavljena kod primjene SSRI i obično se povlači po prekidu liječenja. Oprez je neophodan u bolesnika s povećanim rizikom, kao što su starije osobe, bolesnici s cirozom jetre ili bolesnici koji se istodobno liječe s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hiponatremiju.

#### Krvarenje

Postoje izvještaji o kožnim krvarenjima, kao što su ekhimoze i purpura, tijekom primjene SSRI. Stoga se preporučuje oprez u bolesnika koji uzimaju ove lijekove, osobito ukoliko istodobno uzimaju oralne antikoagulanse ili lijekove koji utječu na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi, tiklopidin i dipiridamol) kao i kod bolesnika sklonih krvarenjima.

SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8).

### EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Kliničko iskustvo istodobne primjene SSRI i EKT ograničeno je te se savjetuje oprez.

### Serotoninski sindrom

Savjetuje se oprez kod istodobne primjene escitaloprama s lijekovima koji imaju serotoninergičko djelovanje, kao što su sumatriptan i drugi triptani, tramadol i triptofan. Opisani su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma u bolesnika koji su uzimali SSRI istodobno sa serotoninergičkim lijekovima. Kombinacija simptoma kao što su agitacija, tremor, mioklonus i hipertermija mogu ukazivati na razvoj ovog sindroma. U slučaju pojave navedenih simptoma potrebno je odmah prekinuti daljnje uzimanje SSRI-a i serotoninergičkih lijekova te započeti sa simptomatskim liječenjem.

### Gospina trava (*Hypericum perforatum*//kantarion/St. John's Wort)

Istodobna primjena SSRI-a i biljnih ljekovitih preparata koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencijom nuspojava (vidjeti dio 4.5).

### Simptomi ustezanja kod prekida liječenja

Simptomi ustezanja kod prekida liječenja prilično su česti, osobito kod naglog prekida liječenja (vidjeti dio 4.8). Praćenjem tijekom kliničkih ispitivanja, uočeno je da se nuspojave vezane uz prekid liječenja javljaju u približno 25% bolesnika liječenih escitalopramom i u 15% bolesnika koji su primali placebo.

Rizik od simptoma ustezanja ovisi o više čimbenika koji uključuju trajanje liječenja i visinu doze tijekom liječenja te brzinu i stupanj smanjivanja doze. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i osjećaje poput udara struje), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, smetenost, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i poremećaji vida. Navedeni simptomi su općenito blagi do umjereni, međutim kod nekih bolesnika mogu biti jakog intenziteta.

Oni se obično javljaju unutar prvih nekoliko dana po prekidu liječenja. Međutim, bilo je vrlo rijetkih slučajeva pojave navedenih simptoma u bolesnika koji su slučajno propustili svega jednu dozu.

U najvećem broju slučajeva ovi simptomi prolaze spontano i to obično unutar 2 tjedna, iako u pojedinim osoba mogu trajati i dulje (2-3 mjeseca ili više). Zbog toga se kod prekidanja liječenja escitalopramom preporučuje smanjivati dozu postupno tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti "Simptomi ustezanja koji se manifestiraju prilikom prekida liječenja", dio 4.2).

### Koronarna bolest srca

Zbog ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s koronarnom bolesti srca savjetuje se oprez (vidjeti dio 5.3).

### Produljenje QT intervala

Utvrđeno je da escitalopram uzrokuje o dozi ovisno produljenje QT intervala. Nakon stavljanja lijeka u promet, pretežno u bolesnika ženskog spola, s hipokalemijom ili s već postojećim produljenjem QT intervala ili drugim srčanim bolestima srca (vidjeti dijelove 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1), zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala te ventrikularna aritmija uključujući *torsade de pointes*.

Oprez je potreban u bolesnika sa značajnom bradikardijom ili u bolesnika s nedavnim akutnim infarktom miokarda ili nekompensiranim zatajenjem srca.

Poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija i hipomagnezija povećavaju rizik od malignih aritmija te ih je potrebno korigirati prije početka liječenja escitalopramom.

Ako se liječe bolesnici sa stabilnom bolesti srca, potrebno je obaviti EKG pregled prije početka liječenja.

Ako se tijekom liječenja escitalopramom pojave znakovi aritmije srca, potrebno je obustaviti liječenje te napraviti EKG.

#### Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

#### Glaukom zatvorenog kuta

SSRI uključujući escitalopram mogu imati učinak na veličinu zjenice oka, što dovodi do midrijaze. Ovaj midrijatični učinak ima potencijal suziti kut oka, što rezultira povećanjem očnog tlaka i glaukomom zatvorenog kuta, posebice kod predisponiranih bolesnika. Stoga se escitalopram mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta ili glaukomom u anamnezi.

#### *Dodatne informacije o lijeku*

Ovaj lijek sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### **Farmakodinamičke interakcije**

##### Kontraindicirane kombinacije

##### *Ireverzibilni neselektivni MAO inhibitori (MAOI)*

Opisani su slučajevi ozbiljnih reakcija u bolesnika koji su istodobno uzimali SSRI u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI) kao i u bolesnika koji su nedavno prekinuli liječenje sa SSRI i započeli liječenje s MAOI (vidjeti dio 4.3). U nekim od ovih slučajeva bolesnici su razvili serotoninški sindrom (vidjeti dio 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran u kombinaciji s neselektivnim, ireverzibilnim MAOI. Liječenje escitalopramom može se započeti tek 14 dana nakon prekida liječenja s ireverzibilnim MAOI. Isto tako, nakon prekida liječenja escitalopramom, treba proći najmanje 7 dana prije početka uzimanja neselektivnog, ireverzibilnog MAOI.

##### *Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)*

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, kontraindicirana je kombinacija escitaloprama i inhibitora MAO-A poput moklobemida (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je navedena kombinacija neophodna, liječenje treba započeti s najmanjim preporučenim dozama i potreban je pojačan klinički nadzor bolesnika.

*Reverzibilni, neselektivni MAO inhibitor (linezolid)*

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor i ne smije ga se davati bolesnicima koji se liječe escitalopramom. Ako je navedena kombinacija neophodna, treba primjenjivati minimalne doze i to pod strogim kliničkim nadzorom bolesnika (vidjeti dio 4.3).

*Ireverzibilni, selektivni MAO-B inhibitor (selegilin)*

Kombinacija sa selegilinom (ireverzibilni MAO-B inhibitor) zahtijeva pojačan oprez zbog mogućeg razvoja serotoninskog sindroma. Doze selegilina do 10 mg na dan pokazale su se sigurnima u istodobnoj primjeni s racemičnim citalopramom.

*Produljenje QT intervala*

Farmakokinetička i farmakodinamična ispitivanja escitaloprama u kombinaciji s drugim lijekovima koji produljuju QT interval nisu provedena. Aditivni učinak escitaloprama i ovih lijekova ne može se isključiti. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena escitaloprama s lijekovima koji produljuju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA i III, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklički antidepresivi, određeni antimikrobni lijekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, lijekovi protiv malarije, osobito halofantrin) te određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin).

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza kod primjene

*Serotonergični lijekovi*

Istodobna primjena sa serotonergičnim lijekovima (npr. tramadol, sumatriptan i drugi triptani) može dovesti do serotoninskog sindroma.

*Lijekovi koji snižavaju prag za nastanak napadaja*

SSRI mogu sniziti prag nastupa napadaja. Stoga se preporučuje oprez pri istodobnoj primjeni drugih lijekova koji snižavaju prag razvoja napadaja (npr. antidepresivi (triciklički, SSRI), neuroleptici (fenotiazini, tioksanteni i butirofenoni), meflokin, bupropion i tramadol).

*Litij, triptofan*

Prijavljeni su slučajevi pojačanih učinaka kod istodobne primjene SSRI-a s litijem ili triptofanom, pa stoga i njihova istodobna primjena zahtijeva dodatni oprez.

*Gospina trava (Hypericum perforatum, kantarion, St. John's Wort)*

Istodobna primjena SSRI-a i biljnih ljekovitih sredstava koja sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencijom nuspojava (vidjeti dio 4.4).

*Krvarenje*

Istodobna primjena escitaloprama i oralnih antikoagulansa može dovesti do promjene antikoagulacijskog učinka. Bolesnici koji uzimaju oralne antikoagulanse zahtijevaju



pažljivu kontrolu koagulacijskih parametara na početku i nakon prekida uzimanja escitaloprama (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) može povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.4).

#### *Alkohol*

Ne očekuju se farmakodinamičke ili farmakokinetičke interakcije između escitaloprama i alkohola. Međutim, kao i kod drugih psihotropnih lijekova, kombinacija s alkoholom nije preporučljiva.

#### *Lijekovi koji izazivaju hipokalijemiju /hipomagnezijemiju*

Nužan je oprez kod istodobne primjene lijekova koji izazivaju hipokalijemiju/hipomagnezijemiju, jer ta stanja povećavaju rizik od malignih aritmija (vidjeti dio 4.4).

### **Farmakokinetičke interakcije**

#### Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku escitaloprama

Metabolizam escitaloprama uglavnom je posredovan putem enzima CYP2C19. CYP3A4 i CYP2D6 također doprinose njegovom metabolizmu, iako u manjoj mjeri. Čini se da metabolizam glavnog metabolita S-DCT (demetilirani escitalopram) djelomično ide i preko CYP2D6.

Istodobna primjena escitaloprama s omeprazolom 30 mg jednom dnevno (CYP2C19 inhibitor) rezultirala je umjerenim (približno 50%) povećanjem koncentracije escitaloprama u plazmi.

Istodobna primjena escitaloprama s cimetidinom 400 mg dva puta dnevno (umjereni snažan općeniti inhibitor enzima) rezultirala je umjerenim (približno 70%) povećanjem koncentracije escitaloprama u plazmi. Preporučuje se oprez kod primjene escitaloprama u kombinaciji sa cimetidinom. Prilagodba doze može biti opravdana.

Zbog toga je neophodan oprez prilikom istodobne primjene escitaloprama s inhibitorima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Na temelju iskustva pribavljenog praćenjem nuspojava tijekom istodobne primjene ovih lijekova, moguće je da će biti potrebno smanjiti dozu escitaloprama (vidjeti dio 4.4).

#### Učinak escitaloprama na farmakokinetiku drugih lijekova

Escitalopram je inhibitor enzima CYP2D6. Potreban je oprez kod istodobne primjene escitaloprama s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem tog enzima i koji pri tom, imaju uzak terapijski indeks, npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kad se koristi u liječenju zatajenja srca), ili s pojedinim lijekovima koji djeluju na SŽS, a koji se također najvećim dijelom metaboliziraju putem CYP2D6, npr. antidepresivi kao što su dezipramin, klomipramin i nortriptilin, ili antipsihotici kao što su risperidon, tioridazin i haloperidol. Prilagodba doze može biti opravdana.

Istodobna primjena s dezipraminom ili metoprololom dovela je u oba slučaja do dvostrukog povećanja koncentracije u plazmi ova dva supstrata enzima CYP2D6.

*In vitro* studije pokazale su da escitalopram također može uzrokovati i blagu inhibiciju

CYP2C19. Stoga je preporučljiv oprez i pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji se metaboliziraju preko CYP2C19.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Postoje samo ograničeni klinički podaci o izloženosti trudnica escitalopramu. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Escitalopram se ne smije koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban i to tek nakon pomne procjene omjera rizika i koristi.

Ako je majka u kasnijim stadijima trudnoće, osobito u trećem trimestru, uzimala escitalopram, novorođenče treba nadzirati. Potrebno je izbjegavati nagli prekid njegovog uzimanja tijekom trudnoće.

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju/SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

Kao posljedica majčinog uzimanja SSRI/SNRI-a (inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) tijekom kasnog stadija trudnoće kod novorođenčeta je moguća pojava slijedećih simptoma: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilnost tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, tremor, drhtanje, razdražljivost, letargija, stalni plač, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ovi simptomi mogu ukazivati ili na serotoninergične učinke ili na simptome ustezanja. U većini slučajeva ove komplikacije se pojavljuju neposredno ili vrlo brzo (<24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju kako primjena SSRI-a u trudnoći, a osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne pulmonalne hipertenzije u novorođenčeta (PPHN). Opaženi rizik iznosi približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji, pojavljuje se 1-2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

##### Dojenje

Očekuje se da će se escitalopram izlučivati u majčino mlijeko. Zbog toga se ne preporučuje dojenje za vrijeme liječenja escitalopramom.

##### Plodnost

Podaci iz ispitivanja na životinjama su pokazali da escitalopram može utjecati na kvalitetu sperme (vidjeti dio 5.3). Prikazi slučajeva ljudi koji su uzimali neke SSRI-e su pokazali da je učinak na kvalitetu sperme reverzibilan. Utjecaj na plodnost ljudi do sada nije bio uočen.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Iako je utvrđeno da escitalopram ne utječe na intelektualne funkcije ili psihomotorne sposobnosti, svaki psihoaktivni lijek može promijeniti sposobnost procjenjivanja odnosno vještine.

Bolesnike treba upozoriti da postoji mogućnost utjecaja na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave se najčešće javljaju tijekom prvog ili drugog tjedna liječenja, a njihova jačina i učestalost obično se smanjuje s nastavkom liječenja.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave od ranije poznate za SSRI-e, kao i nuspojave prijavljene za escitalopram u placebo-kontroliranim kliničkim studijama, odnosno spontane prijave iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su u nastavku prema organskim sustavima i učestalosti njihovog pojavljivanja.

Učestalost pojavljivanja se odnosi na kliničke studije i nije korigirana s obzirom na placebo.

Učestalost nuspojava je klasificirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Anafilaktična reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Neadekvatna sekrecija ADH
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjenje apetita, povećanje apetita, povećanje težine
	Manje često	Smanjenje težine
	Nepoznato	Hiponatrijemija, anoreksija <sup>1</sup>
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost, nemir, abnormalni snovi, smanjen libido Žene: anorgazmija
	Manje često	Škripanje zubima, agitacija, nervoza, panična ataka, stanje konfuzije
	Rijetko	Agresija, depersonalizacija, Halucinacije
	Nepoznato	Manija, suicidalne ideje, suicidalno ponašanje <sup>2</sup>
Poremećaji živčanog	Vrlo često	Glavobolja

sustava	Često	Insomnija (nesanica), somnolencija, omaglica, parestezije, tremor
	Manje često	Poremećaj okusa, poremećaj spavanja, sinkopa
	Rijetko	Serotoninski sindrom
	Nepoznato	Diskinezija, poremećaji kretnji, konvulzije, psihomotorni nemir/akatizija <sup>1</sup>
Poremećaji oka	Manje često	Midrijaza, poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	Tahikardija
	Rijetko	Bradikardija
	Nepoznato	Produljenje QT intervala u elektrokardiogramu, ventrikularne aritmije uključujući torsade de pointes
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Sinusitis, zijevanje
	Manje često	Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Proljev, konstipacija, povraćanje, suhoća usta
	Manje često	Gastrointestinalna krvarenja (uključujući rektalno krvarenje)
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato	Hepatitis, abnormalni testovi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Pojačano znojenje
	Manje često	Urtikarija, alopecija, osip, Svrbež
	Nepoznato	Ekhimoze, angioedemi

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	Retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Muškarci: poremećaj ejakulacije, impotencija
	Manje često	Žene: metroragija, menoragija
	Nepoznato	Galaktoreja Muškarci: prijavizam Postpartalno krvarenje*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor, pireksija
	Manje često	Edem

<sup>1</sup> Ove nuspojave prijavljene su za terapijsku skupinu SSRI-a.

<sup>2</sup> Tijekom liječenja escitalopramom ili ubrzo nakon prekida liječenja prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnih ponašanja (vidjeti dio 4.4).

\* Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).

#### Produljenje QT intervala

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, uključujući i torsade de pointes, prije svega u bolesnika ženskog spola, bolesnika s hipokalijemijom i od ranije prisutnim produljenim QT intervalom ili drugim srčanim bolestima (vidjeti dio 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

#### Učinci vezani za terapijsku skupinu

Epidemiološke studije, provedene uglavnom u bolesnika u dobi od >50 godina, ukazuju na povećani rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji primaju SSRI i tricikličke antidepresive (TCA). Mehanizam koji dovodi do tog rizika nije poznat.

#### Simptomi ustezanja koji se javljaju prilikom prekida liječenja

Prekid liječenja lijekovima iz skupine SSRI-a i SNRI-a (osobito nagli) često dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost te poremećaji vida. Navedeni simptomi obično su blagi do umjereni i uglavnom se spontano povlače, međutim, u pojedinih bolesnika mogu biti teškog intenziteta i/ili produljenog trajanja.

Stoga se preporučuje postupno smanjivanje doze, kada prestane potreba daljnjeg liječenja escitalopramom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave.

Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

##### Toksičnost

Klinički podaci o predoziranju escitalopramom ograničeni su i mnogi slučajevi uključuju istodobno predoziranje drugim lijekovima. U većini prijavljenih slučajeva simptomi su bili blagi ili uopće nije bilo prijavljenih simptoma. Fatalni slučajevi predoziranja escitalopramom rijetko su prijavljeni samo uz escitalopram; većina je slučajeva uključivala predoziranje uz istodobnu primjenu i drugih lijekova. Zabilježeno je uzimanje samog escitaloprama u dozi od 400 mg i od 800 mg bez ikakvih ozbiljnih simptoma.

##### Simptomi

Simptomi predoziranja escitalopramom uključuju simptome koji se uglavnom odnose na središnji živčani sustav (u rasponu od omaglice, tremora i agitacije do rijetkih slučajeva serotoninskog sindroma, konvulzija i kome), probavni sustav (mučnina/povraćanje), kardiovaskularni sustav (hipotenzija, tahikardija, QT prolongacija i aritmija) te stanja poremećene ravnoteže elektrolita/tekućine (hipokalemija, hiponatremija).

##### Liječenje

Nema specifičnog antidota. Neophodno je uspostaviti i održavati prohodnost dišnog puta, osigurati odgovarajuću oksigenaciju kako bi očuvali respiratornu funkciju. Potrebno je razmotriti ispiranje želuca i primjenu aktivnog ugljena. Ispiranje želuca je to korisnije što je učinjeno ranije nakon oralne ingestije. Preporučuje se nadziranje srčanih i vitalnih znakova uz opće simptomatske suportivne mjere.

U slučaju predoziranja kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca/bradiaritmijama, u bolesnika koji istodobno koriste lijekove koji produljuju QT interval ili u bolesnika s promijenjenim metabolizmom, npr. oštećenjem jetre preporučuje se praćenje EKG-a.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina.

ATK oznaka: N06AB10.

##### Mehanizam djelovanja

Escitalopram je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) s visokim afinitetom za primarno mjesto vezanja. Također se veže na alosterično mjesto na serotoninskom transporteru, ali sa 1000 puta slabijim afinitetom.

Escitalopram ne posjeduje ili ima vrlo slab afinitet za brojne ostale receptore uključujući 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> receptore, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-adrenoceptore, histaminske H<sub>1</sub> receptore, muskarinske kolinergične, benzodiazepinske i opioidne receptore.

Inhibicija ponovne pohrane 5-HT jedini je vjerojatni mehanizam djelovanja koji objašnjava farmakološke i kliničke učinke escitaloprama.

#### Farmakodinamički učinci

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju EKG-a u zdravih ispitanika, promjena u QTc-u od početne vrijednosti (s Fridericia korekcijom) iznosila je 4,3 ms (90% CI: 2,2, 6,4) pri dozi od 10 mg/dan i 10,7 ms (90% CI: 8,6, 12,8) pri dozi od 30 mg/dan (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

#### Klinička djelotvornost

##### *Velike depresivne epizode*

Učinkovitost escitaloprama u akutnom liječenju velikih depresivnih epizoda utvrđena je u tri od četiri dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana kratkotrajna (8 tjedana) klinička ispitivanja. U ispitivanju dugoročne prevencije relapsa bolesti, randomizirana su 274 bolesnika, koji su imali pozitivan odgovor na terapiju escitalopramom 10 ili 20 mg na dan u početnom, otvorenom dijelu studije koji je trajao 8 tjedana. Ti su bolesnici randomizirani u dvije skupine: jedna je nastavila liječenje escitalopramom u istoj dozi, a druga skupina je dobivala placebo i to kroz period od najviše 36 tjedana. Vrijeme do pojave relapsa bolesti značajno je produljeno u skupini koja je nastavila uzimati escitalopram u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo tijekom tih 36 tjedana.

##### *Socijalni anksiozni poremećaj*

Učinkovitost escitaloprama u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja dokazana je u tri kratkotrajne (12 tjedana) kliničke studije, kao i u 6-mjesečnoj studiji prevencije relapsa. Tijekom 24-tjedne studije određivanja doze, djelotvornost je dokazana za doze od 5, 10 i 20 mg escitaloprama.

##### *Generalizirani anksiozni poremećaj*

U sve četiri placebo kontrolirane kliničke studije escitalopram u dozi od 10 i 20 mg na dan se pokazao učinkovit u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja. Prema združenim podacima iz tri studije sličnog dizajna, koje su uključivale 421 bolesnika liječenih escitalopramom i 419 bolesnika liječenih placebo, pozitivan odgovor na terapiju pokazalo je 47,5% bolesnika liječenih escitalopramom, a u skupini koja je dobivala placebo pozitivan odgovor je zabilježen kod 28,9% bolesnika dok je remisija u skupini bolesnika na escitalopramu postignuta kod 37,1%, a u placebo skupini na 20,8% bolesnika. Stabilan pozitivan učinak uočen je nakon prvog tjedna. Održanje učinka escitaloprama 20 mg na dan utvrđeno je u randomiziranoj studiji praćenja učinka kroz 24 do 76 tjedana kod 373 bolesnika koji su pokazali pozitivan terapijski odgovor tijekom početne otvorene faze studije u trajanju od 12 tjedana

##### *Opsesivno-kompulzivni poremećaj*

U randomiziranoj, dvostruko-slijepoj kliničkoj studiji 20 mg escitaloprama na dan pokazalo se nadmoćnim naspram placebo s obzirom na ukupan Y-BOCS rezultat nakon 12 tjedana. Nakon 24 tjedna su se i 10 mg i 20 mg escitaloprama na dan pokazali superiornijim u usporedbi s placebo.

Prevencija relapsa je dokazana za dozu escitaloprama od 10 i od 20 mg na dan kod bolesnika koji su ušli u 24-tjedni randomizirani, dvostruko slijepi, placebo kontrolirani period studije, a koji su prethodno pokazali pozitivan odgovor na escitalopram tijekom

16-tjednog otvorenog dijela studije.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsorpcija je gotovo potpuna i neovisna o unosu hrane. Prosječno vrijeme do postizanja vršne koncentracije (srednji  $T_{max}$ ) iznosi 4 sata, nakon višekratnog doziranja. Kao i kod racemičnog citaloprama, očekuje se da apsolutna bioraspodjelivost escitaloprama iznosi oko 80%.

### Distribucija

Volumen distribucije ( $V_d$ ,  $\beta/F$ ) nakon oralne primjene iznosi približno 12-26 l/kg. Vežanje na proteine plazme je manje od 80% za escitalopram i njegove glavne metabolite.

### Biotransformacija

Escitalopram se metabolizira u jetri do demetiliranih i dvostruko demetiliranih metabolita. Obje skupine su farmakološki aktivne. Alternativno, može doći do oksidacije dušika čime nastaje N-oksid metabolit.

Jednim dijelom se nepromijenjena aktivna susptanca i metaboliti izlučuju kao glukuronidi. Srednja vrijednost koncentracije demetiliranih metabolita nakon multiplog doziranja kreće se obično oko 28-31% dok je srednja vrijednost koncentracije dvostruko demetiliranih metabolita <5% koncentracije escitaloprama.

Biotransformacija escitaloprama u demetilirani metabolit vrši se uglavnom preko CYP2C19. Moguć je i određeni doprinos enzima CYP3A4 i CYP2D6.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2 \beta}$ ) nakon višekratnog doziranja iznosi približno 30 sati, a oralni klirens plazme ( $Cl_{oral}$ ) iznosi približno 0,6 L/min. Glavni metaboliti imaju značajno dulji poluživot. Pretpostavlja se da se escitalopram i njegovi glavni metaboliti eliminiraju i jetrenim i bubrežnim putem, s time da se najveći dio doze izluči urinom u obliku metabolita.

### Linearnost

Farmakokinetika escitaloprama je linearna. Dinamička ravnoteža koncentracije u plazmi postiže se otprilike unutar jednog tjedna. Prosječna koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže uz dozu od 10 mg na dan iznosi 50 nmol/l (raspon od 20 do 125 nmol/l).

### *Stariji bolesnici (>65 godina)*

Čini se da se escitalopram sporije eliminira u starijih osoba u usporedbi s mlađima. Sistemska izloženost (AUC) približno je 50% viša u starijih osoba u usporedbi s mlađim zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 4.2).

### *Smanjena funkcija jetre*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh kriterij A i B), uočen je gotovo dvostruko dulji poluživot escitaloprama u plazmi, a izloženost lijeku bila je oko 60% veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

### *Smanjena funkcija bubrega*

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ( $CL_{cr}$  10-53 ml/min), je uočen dulji



poluživot racemičnog citaloprama i lagano povišenje izloženosti lijeku. Nije ispitivano kretanje koncentracija metabolita u plazmi kod ovih bolesnika, ali bi one mogle biti povećane (vidjeti dio 4.2).

#### *Polimorfizam*

Uočeno je da osobe sa sporim metabolizmom s obzirom na CYP2C19 imaju dva puta više koncentracije escitaloprama u plazmi nego osobe koje su brzi metabolizatori. Nisu uočene značajnije promjene u izloženosti lijeku kod bolesnika koji su spori metabolizatori na CYP2D6 (vidjeti dio 4.2).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena sva uobičajena neklinička istraživanja escitaloprama, budući da su zajedničke toksikokinetičke i toksikološke studije escitaloprama i citaloprama na štakorima pokazale sličan profil. Zbog toga se sve informacije za citalopram mogu ekstrapolirati na escitalopram.

U komparativnim toksikološkim studijama na štakorima escitalopram i citalopram su pokazali kardiotoksičnost, uključujući kongestivno srčano zatajivanje, nakon nekoliko tjedana davanja toksičnih doza. Čini se da kardiotoksičnost više korelira s vršnim koncentracijama u plazmi nego s ukupnom sistemskom izloženošću lijeku (AUC). Vršne koncentracije u plazmi koje nisu pokazivale taj učinak bile su 8 puta veće od onih u kliničkoj primjeni, dok je AUC escitaloprama bio samo 3 do 4 puta veći od onog postignutog u kliničkoj primjeni. Za citalopram, vrijednosti AUC za S-enantiomer bile su 6-7 puta više od izloženosti koja se postiže u kliničkoj primjeni. Ovi su nalazi vjerojatno povezani s prekomjernim djelovanjem na biogene amine tj. nastaju kao sekundarna posljedica primarnih farmakoloških učinaka, što rezultira hemodinamičkim učincima (smanjenjem koronarnog protoka) i ishemijom. Međutim, potpuno točan mehanizam kardiotoksičnosti nije poznat. Kliničko iskustvo s citalopramom kao i rezultati kliničkih ispitivanja s escitalopramom ne pokazuju da bi ti učinci bili od kliničke važnosti.

U nekim tkivima, primjerice plućima, epididimisu i jetri, je zamijećen povećan sadržaj fosfolipida nakon duljeg davanja escitaloprama ili citaloprama štakorima. Nalazi u epididimisu i jetri opaženi su pri dozama odgovarajućim onima kod ljudi. Učinak je reverzibilan nakon prestanka liječenja. Nakupljanje fosfolipida (fosfolipidoza) u životinja opaženo kod davanja velikog broja kationskih ambifilnih lijekova. Nije poznato ima li ta pojava ikakvog značaja kod ljudi.

U razvojnim su toksikološkim ispitivanjima na štakorima opaženi embriotoksični učinci (smanjena fetalna težina i reverzibilna odgoda osifikacije) pri izloženosti, izraženoj AUC-om, većoj od one postignute tijekom kliničke primjene. Nije zabilježena povećana učestalost malformacija. Prenatalna i postnatalna istraživanja su pokazala smanjenje preživljavanja tijekom perioda laktacije pri izloženosti, izraženoj AUC-om, većoj od one postignute tijekom kliničke primjene.

Podaci iz ispitivanja na životinjama su pokazali da citalopram izaziva smanjenje indeksa plodnosti i indeksa trudnoće, smanjenje broja implantacija i broja abnormalnih spermija kod izloženosti mnogo većoj od one kod ljudi. Za escitalopram nema podataka na životinjama koji se odnose na ovo područje.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- kalijev polakrilin
- kloridna kiselina, koncentrirana
- laktoza hidrat
- celuloza, mikrokristalična
- magnezijev stearat
- karmelozanatrij, umrežena
- aroma paprene metvice
- acesulfamkalij
- neohesperidinhidrohalkon.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju zaštićeno od svjetlosti i vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 tableta u blister (Al//Al, samoljepiva folija) pakovanju.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51 000 Rijeka

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-362398724

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 03. siječnja 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. prosinac 2020.