

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Escitalopram Grindeks 5 mg filmom obložene tablete  
Escitalopram Grindeks 10 mg filmom obložene tablete  
Escitalopram Grindeks 20 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži escitalopramoksalat što odgovara 5 mg escitaloprama.  
10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži escitalopramoksalat što odgovara 10 mg escitaloprama.  
20 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži escitalopramoksalat što odgovara 20 mg escitaloprama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Escitalopram Grindeks 5 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle, približno 6 mm u promjeru, bikonveksne filmom obložene tablete.

Escitalopram Grindeks 10 mg: bijele do gotovo bijele, ovalne, približno 8 mm x 6 mm, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom 1 i 0 s obje strane razdjelne linije na jednoj strani. Tableta se može podijeliti u jednake doze.

Escitalopram Grindeks 20 mg: bijele do gotovo bijele, ovalne, približno 12 mm x 7 mm bikonveksne filmom obložene tablete, s razdjelnom linijom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti u jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Sigurnost svakodnevne primjene dnevne doze veće od 20 mg nije utvrđena.

##### *Velike depresivne epizode*

Uobičajena doza je 10 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom odgovoru svakog bolesnika, doza se može povećati do maksimalno 20 mg na dan.

Obično su potrebna 2 do 4 tjedna za postizanje antidepresivnog učinka. Nakon povlačenja simptoma liječenje je

potrebno nastaviti još barem 6 mjeseci radi konsolidacije odgovora na primijenjenu terapiju.

#### *Panični poremećaj s ili bez agorafobije*

Preporučuje se započeti s dozom od 5 mg tijekom prvog tjedna, a zatim povisiti dozu na 10 mg na dan. Doza se može dodatno povisiti do najviše 20 mg na dan, ovisno o odgovoru bolesnika na terapiju.

Maksimalna učinkovitost postiže se nakon otprilike tri mjeseca. Liječenje traje više mjeseci.

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

Uobičajena doza je 10 mg jedanput na dan. Obično su potrebna 2 do 4 tjedna da dođe do povlačenja simptoma. Doza se zatim može, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, postupno smanjiti na 5 mg ili povećati do najviše 20 mg na dan.

Socijalni anksiozni poremećaj je bolest kroničnoga tijeka i preporučuje se provesti liječenje kroz 12 tjedana kako bi došlo do konsolidacije odgovora na primijenjenu terapiju. Tijekom 6 mjeseci je praćen učinak terapije u bolesnika koji su odgovorili na terapiju, a 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.

Socijalni anksiozni poremećaj je dobro definiran dijagnostički termin za poseban poremećaj, kojeg ne treba zamijeniti s pretjeranom stidljivošću. Farmakoterapija je indicirana samo u slučajevima kada poremećaj značajno utječe na profesionalne i društvene aktivnosti.

Mjesto ovog liječenja u usporedbi s kognitivno-bihevioralnom terapijom nije utvrđeno. Farmakoterapija je samo dio cjelovite strategije liječenja.

#### *Generalizirani anksiozni poremećaj*

Početna doza iznosi 10 mg jedanput dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika doza se može povisiti do najviše 20 mg dnevno.

Produljeno liječenje u bolesnika koji su primali dozu od 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*

Početna doza iznosi 10 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika doza se može povisiti do najviše 20 mg dnevno.

Budući da je opsesivno-kompulzivni poremećaj kronična bolest, bolesnike je potrebno liječiti dovoljno dugo kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma.

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

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

Početna doza je 5 mg jedanput dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika doza se može povisiti do 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2.). Djelotvornost escitaloprama u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja nije ispitivana u starijih bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija*

Escitalopram Grindeks se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4.).

### *Smanjena funkcija bubrega*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Oprez se preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $CL_{CR}$  manji od 30 ml/min.) (vidjeti dio 5.2.).

### *Smanjena funkcija jetre*

Bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre preporučuje se započeti liječenje s dozom od 5 mg na dan tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika doza se može povisiti do 10 mg u danu. Oprez i iznimno pažljivo titriranje doze savjetuje se kod primjene lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2.).

### *Osobe sa sporim metabolizmom CYP2C19*

Za osobe za koje se zna da su spori metabolizatori CYP2C19 preporučuje se započeti liječenje s dozom od 5 mg na dan tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika doza se može povisiti do 10 mg u danu (vidjeti dio 5.2.).

### *Simptomi sustezanja vidljivi kod prekidanja liječenja*

Potrebno je izbjegavati naglo prekidanje liječenja. Kod prekida liječenja escitalopramom dozu treba postupno smanjivati tijekom perioda od najmanje jednog ili dva tjedna kako bi se smanjio rizik pojave simptoma sustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se nakon smanjivanja doze ili prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, potrebno je razmotriti ponovno vraćanje prethodne doze. U tom slučaju liječnik može nastaviti sa smanjivanjem doze, ali znatno postupnije.

### Način primjene

Escitalopram Grindeks filmom obložene tablete se uzimaju jedanput na dan i mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

Primjena escitaloprama je kontraindicirana u bolesnika za koje se zna da imaju produljen QT interval i u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT intervala.

Kontraindicirana je istodobna primjena escitaloprama s lijekovima za koje se zna 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).

### Pedijatrijska populacija

Escitalopram Grindeks se ne smije primjenjivati u liječenju pedijatrijske populacije. U kliničkim ispitivanjima primjene antidepresiva u djece i adolescenata uočena je veća učestalost suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida

i suicidalne misli) kao i izraženog neprijateljstva (najčešće u vidu agresivnosti, inatljivog ponašanja i bijesa) u skupini onih koji su dobivali antidepresive u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Ako se unatoč tome, zbog izražene kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, potrebno je pažljivo pratiti svaku pojavu suicidalnih simptoma. Posred toga, nedostaju podaci o sigurnosti dugotrajne primjene u pedijatrijskoj populaciji u smislu utjecaja na rast, sazrijevanje te kognitivni i bihevioralni razvoj.

#### Paradoksalna anksioznost

Pojedini bolesnici s paničnim poremećajem mogu u početku liječenja antidepresivima imati simptome pojačane anksioznosti. Ova paradoksalna reakcija se obično povlači unutar dva tjedna kontinuiranog liječenja. Stoga se preporučuje započeti liječenje s nižom početnom dozom kako bi se smanjila vjerojatnost pojave pojačane anksioznosti (vidjeti dio 4.2.).

#### Napadaji

Ako bolesnik razvije napadaje po prvi put ili dođe do povećanja učestalosti napadaja (u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana epilepsija), potrebno je prekinuti liječenje escitalopramom. Primjenu SSRI-a treba izbjegavati u bolesnika s nekontroliranom epilepsijom, dok bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pomno nadzirati.

#### Manija

SSRI-e treba davati oprezno bolesnicima koji u anamnezi imaju podatke o maniji/hipomaniji. SSRI-e treba prestati davati ako bolesnik uđe u maničnu fazu.

#### Šećerna bolest

U bolesnika sa šećernom bolesti liječenje SSRI može utjecati na kontrolu glikemije (pojava hipoglikemije ili hiperglikemije). Možda će biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i/ili oralnih antidijabetika.

#### Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija se povezuje s češćom pojavom suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Budući 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 pokazuje da je moguć povećan rizik suicida tijekom ranih faza oporavka.

Ostali psihijatrijski poremećaji koji se liječe lijekom Escitalopram Grindeks mogu također biti povezani s povećanim rizikom događaja povezanih sa suicidom. Osim toga, ti poremećaji mogu biti u komorbiditetu s velikim depresivnim poremećajem. Stoga je u liječenju bolesnika s ostalim psihijatrijskim poremećajima potrebno promotriti iste mjere opreza kao i u liječenju bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da su bolesnici koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili bolesnici koji prije početka liječenja u značajnom stupnju iskazuju suicidalne ideje, više izloženi riziku od pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida tijekom liječenja, pa ih treba pomno nadzirati. Meta analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je da u bolesnika mlađih od 25 godina postoji veći rizik suicidalnog ponašanja pri uporabi antidepresiva nego pri uporabi placeba. Pažljiv nadzor bolesnika, naročito onih s visokim rizikom, potreban je tijekom liječenja, a posebno na početku kod uvođenja terapije te nakon promjena doze. Bolesnike (i one koji o njima brinu) treba upozoriti na važnost praćenja pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli te neobičnih promjena u ponašanju i o potrebi traženja liječničkog savjeta odmah po pojavi navedenih simptoma.

#### Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena SSRI-ija/SNRI-ija je povezana s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnom nelagodnom ili opterećujućim nemirom nogu i potrebom za kretanjem, često udruženom s nemogućnošću mirnog sjedenja odnosno stajanja. Najveća vjerojatnost za njihovo pojavljivanje je unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju ove simptome povećanje doze može biti štetno.

### Hiponatrijemija

Hiponatrijemija, vjerojatno uzrokovana zbog neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), rijetko je prijavljena kod primjene SSRI i obično se povlači nakon prekida liječenja.

Nužan je oprez u bolesnika s povećanim rizikom, poput starijih osoba ili bolesnika s cirozom jetre, ili ako se SSRI-i upotrebljavaju u kombinaciji s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hiponatrijemiju.

### Krvarenje

Postoje izvješća o kožnim krvarenjima, u vidu ekhimoza i purpura, tijekom primjene SSRI-a. SSRIji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8). Stoga se preporučuje oprez u bolesnika koji uzimaju SSRI, osobito ako istodobno uzimaju oralne antikoagulanse ili lijekove koji djeluju na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), tiklopidin i dipiridamol) kao i u bolesnika sklonih krvarenjima.

### EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Kliničko iskustvo vezano uz istodobnu primjenu elektrokonvulzivne terapije i SSRI-a je ograničeno te se savjetuje oprez.

### Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni escitaloprama s lijekovima koji imaju serotonergično djelovanje kao što su triptani (uključujući sumatriptan) opioidi (uključujući tramadol) i triptofan.

Opisani su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma u bolesnika koji su uzimali SSRI istodobno sa serotonergičkim lijekovima. Na razvoj ovog sindroma može upućivati kombinacija simptoma poput agitacije, tremora, mioklonusa i hipertermije. U slučaju pojave navedenih simptoma potrebno je odmah prekinuti daljnje uzimanje SSRI-a i serotonergičkih lijekova te započeti simptomatsko liječenje.

### Gospina trava

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

### Simptomi sustezanja pri prekidu liječenja

Simptomi sustezanja pri prekidu liječenja su česti, osobito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima nuspojave su opažene kod prekida liječenja u približno 25% bolesnika liječenih escitalopramom i u 15% bolesnika koji su primali placebo.

Rizik pojave simptoma sustezanja ovisi o više čimbenika, uključujući trajanje liječenja i visinu doze tijekom liječenja te brzinu i stupanj smanjivanja doze. Najčešće prijavljeni simptomi sustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), smetnje spavanja (uključujući nesanicu i intenzivno sanjanje), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i smetnje vida. Navedeni simptomi su uglavnom blagi do umjereni, međutim u nekih bolesnika mogu biti teškog intenziteta.

Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana po prekidu liječenja, međutim zabilježeni su i vrlo rijetki slučajevi 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 pojedinih bolesnika mogu biti i produljenog trajanja (2-3 mjeseca ili više). Stoga se prilikom prekidanja liječenja escitalopramom preporučuje smanjivati dozu postupno tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti "Simptomi sustezanja vidljivi kod prekidanja liječenja", dio 4.2.).

### Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) 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-em, odnosno SNRI-em.

### Koronarna bolest srca

Zbog ograničenoga kliničkog iskustva savjetuje se oprez pri primjeni escitaloprama u bolesnika s koronarnom bolesti srca (vidjeti dio 5.3.).

### Produljenje QT intervala

Utvrđeno je da escitalopram uzrokuje o dozi ovisno produljenje QT intervala. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, uključujući *torsade de pointes*, prije svega u osoba ženskog spola, bolesnika s hipokalijemijom i od ranije prisutnim produljenim QT intervalom ili drugim srčanim bolestima (vidjeti dijelove 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. i 5.1.).

Oprez je potreban i pri primjeni u bolesnika sa značajnom bradikardijom i u bolesnika s nedavnim akutnim infarktom miokarda ili s nekompenziranim zatajenjem srca.

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

Prije početka liječenja bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću potrebno je učiniti kontrolu EKA.a.

Ako se pojave znaci srčane aritmije tijekom liječenja escitalopramom, liječenje je potrebno prekinuti te učiniti kontrolu EKG-a..

### Glaukom zatvorenog kuta

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

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **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 monoamino oksidaze (MAOI) kao i u bolesnika koji su netom prestali uzimati SSRI i započeli liječenje s MAOI (vidjeti dio 4.3). U nekim od ovih slučajeva bolesnici su razvili serotoniniski sindrom (vidjeti dio 4.8.).

Escitalopram je kontraindiciran za primjenu u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim MAOI.

Liječenje escitalopramom može se započeti tek 14 dana nakon prestanka uzimanja ireverzibilnih MAOI. Također, nakon prestanka uzimanja escitaloprama, treba proći najmanje 7 dana prije početka uzimanja neselektivnog ireverzibilnog MAOI.

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

Zbog rizika od nastanka serotoniniskog sindroma kontraindicirana je kombinacija escitaloprama i inhibitora MAO-A poput moklobemida (vidjeti dio 4.3.). Ako je navedena kombinacija neophodna, liječenje treba započeti 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 najmanje preporučene doze i to pod strogim kliničkim nadzorom bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

#### *Ireverzibilni, selektivni inhibitor MAO-B (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*

Farmakokinetičke i farmakodinamičke studije o uporabi escitaloprama u kombinaciji s drugim lijekovima koji produljuju QT interval nisu provedene. Aditivni učinak escitaloprama i ovih lijekova se ne može isključiti. Stoga je kontraindicirana primjena escitaloprama s lijekovima koji produljuju QT interval poput antiaritmika razreda IA i III, antipsihotika (npr. derivati fenotiazina, pimizid, haloperidol), tricikličkih antidepresiva, pojedinih antimikrobnih lijekova (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, antimalarici posebno halofantrin) i nekih antihistaminika (astemizol, hidroksizin, mizolastin).

#### Kombinacije koje zahtijevaju oprez:

##### *Serotonergični lijekovi*

Istodobna primjena sa serotonergičkim lijekovima npr. opioidima (uključujući tramadol) i triptanima (uključujući sumatriptan) može dovesti do pojave serotoninskog sindroma.

##### *Lijekovi koji snižavaju prag razvoja napadaja*

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

##### *Litij i triptofan*

Prijavljeni su slučajevi pojačanih učinaka pri istodobnoj primjeni SSRI-a s litijem ili triptofanom, pa stoga i njihova konkomitantna primjena zahtijeva dodatni oprez.

##### *Gospina trava*

Istovremena primjena SSRI-a i biljnih pripravaka koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencijom nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

##### *Krvarenje*

Istodobna primjena escitaloprama i oralnih antikoagulanasa može dovesti do promijenjenog antikoagulantnog učinka. Bolesnici koji uzimaju oralne antikoagulanse zahtijevaju pažljivu kontrolu koagulacijskih parametara na početku i nakon prekida uzimanja escitaloprama (vidjeti dio 4.4.). Istodobna uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID,) može povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.4.).

##### *Alkohol*

Ne očekuju se farmakodinamičke niti farmakokinetičke interakcije između escitaloprama i alkohola. Međutim, kao i s ostalim psihotropnim lijekovima, 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 razvoja malignih aritmija (vidjeti dio 4.4.).

#### **Farmakokinetičke interakcije**

##### Utjecaj ostalih lijekova na farmakokinetiku escitaloprama

Metabolizam escitaloprama najvećim je dijelom posredovan enzimom CYP2C19. Enzimi CYP3A4 i CYP2D6 također doprinose njegovom metabolizmu, iako u manjem opsegu. Čini se da metabolizam glavnog metabolita

S-DCT (demetilirani escitalopram) djelomično ide i preko CYP2D6.

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

Istodobna primjena escitaloprama s cimetidinom u dozi od 400 mg dva puta dnevno (umjereno snažan inhibitor enzima) imala je za posljedicu umjereno (približno 70%) povećanje koncentracije escitaloprama u plazmi. Oprez se savjetuje kada se escitalopram primjenjuje u kombinaciji s cimetidinom. Prilagodba doze može biti opravdana.

Zbog toga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni escitaloprama s inhibitorima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lanzoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Na temelju iskustva pribavljenog praćenjem nuspojava tijekom istodobne primjene ovih lijekova, može biti potrebno smanjiti dozu escitaloprama. (vidjeti dio 4.4)

#### Utjecaj escitaloprama na farmakokinetiku ostalih lijekova

Escitalopram je inhibitor enzima CYP2D6. Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni escitaloprama s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju preko ovog enzima, i koji imaju usku terapijsku širinu, npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kad se koristi u liječenju zatajenja srca) ili s nekim lijekovima koji djeluju na SŽŠ, a koji se također najvećim dijelom metaboliziraju preko CYP2D6, kao npr. antidepresivi poput dezipramina, klomipramina i nortriptilina ili antipsihotici, poput risperidona, tioridazina i haloperidola. 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* istraživanja su pokazala 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

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

Ako je majka u kasnijim stadijima trudnoće, osobito u trećem trimestru, uzimala lijek Escitalopram Grindeks, novorođenče treba nadzirati. Nagli prekid uzimanja escitaloprama treba izbjeđavati.

Kao posljedica majčinog uzimanja SSRI/SNRI-a tijekom kasnog stadija trudnoće u novorođenčeta je moguća pojava sljedećih simptoma: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilnost tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, razdražljivost, iritabilnost, letargija, neprekidni plač, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Navedeni simptomi mogu ukazivati ili na serotonergične učinke ili na simptome sustezanja. U većini slučajeva ove komplikacije se pojavljuju neposredno ili vrlo brzo (<24 sati) nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju da uporaba SSRI-a u trudnoći, posebno u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od razvoja perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN). Uočeni rizik bio je otprilike 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji pojavljuju se 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

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

### Dojenje

Očekuje se izlučivanje escitaloprama u majčino mlijeko. Stoga nije preporučljivo dojiti tijekom liječenja escitalopramom.

### Plodnost

Podaci iz istraživanja na životinjama su pokazali da citalopram može utjecati na kvalitetu sperme (vidjeti dio 5.3.). Prikazi slučajeva o primjeni nekih SSRI-a u ljudi pokazali su da je učinak na kvalitetu sperme reverzibilan. Utjecaj na plodnost ljudi do sada nije 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 prosuđivanja ili utjecati na neke sposobnosti. Bolesnike treba upozoriti da postoji mogućnost utjecaja na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Nuspojave su najčešće tijekom prvog ili drugog tjedna liječenja i obično se njihov intenzitet i učestalost smanjuju s nastavkom liječenja.

### Tablični popis 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 uzeta je iz kliničkih ispitivanja i nije rađena korekcija prema placebo.

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

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	anafilaktična reakcija
Endokrini poremećaji	nepoznato	neprimjerena sekrecija ADH
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjenje apetita, povećanje apetita, povećanje tjelesne mase
	manje često	smanjenje tjelesne mase
	nepoznato	hiponatrijemija, anoreksija <sup>1</sup>
Psihijatrijski poremećaji	često	anksioznost, nemir, abnormalni snovi, smanjen libido Žene: anorgazmija
	manje često	bruksizam, agitacija, nervoza, panični napadaji, stanje konfuzije
	rijetko	agresija, depersonalizacija, halucinacije
	nepoznato	manija, suicidalne ideje, suicidalno ponašanje <sup>2</sup>
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	insomnija, somnolencija, omaglica, parestezije, tremor

	manje često	poremećaj okusa, poremećaj spavanja, sinkopa
	rijetko	serotoninski sindrom
	nepoznato	diskinezija, poremećaji kretnji, konvulzije, psihomotorni nemir/akatzizija <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 <i>torsade de pointes</i>
Krvožilni poremećaji	nepoznato	ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	sinusitis, zijevanje
	manje često	epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
	često	dijareja, konstipacija, povraćanje, suha usta
	manje često	gastrointestinalna krvarenja (uključujući rektalno krvarenje)
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	hepatitis, abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	pojačano znojenje
	manje često	urtikarija, alopecija, osip, pruritus
	nepoznato	ekhimoze, angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija, mialgija
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 <sup>3</sup>
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.).

<sup>3</sup> 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 *torsade de pointes*, prije svega u osoba ženskog spola, bolesnika s hipokalijemijom i od ranije prisutnim produljenim QT intervala ili drugim srčanim bolestima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. i 5.1).

### Učinci vezani za terapijsku klasu

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povećan rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji liječenih SSRI-om i tricikličkim antidepressivima (TCA). Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat.

### Simptomi sustezanja koji se javljaju s prekidom liječenja

Prekid liječenja lijekovima iz skupine SSRI-a i SNRI-a (osobito nagli) često dovodi do simptoma sustezanja. Najčešće prijavljeni simptomi sustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), smetnje spavanja (uključujući insomniju i intenzivno sanjanje), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i smetnje vida. Navedeni simptomi su uglavnom blagi do umjereni i spontano se povlače, međutim u nekih bolesnika mogu biti teškog intenziteta i/ili produljenog trajanja. Zbog toga se savjetuje da se u vrijeme kada liječenje escitalopramom više ne bude potrebno, provede postupni prekid polaganim smanjivanjem doze. (vidjeti dijelove 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 su ograničeni i u velikom broju slučajeva se radilo o istodobnom predoziranju s drugim lijekovima. U većini slučajeva se radilo o blagim simptomima ili uopće nije bilo prijavljenih simptoma. Rijetki su slučajevi predoziranja sa smrtnim ishodom kada se escitalopram primjenjivao u monoterapiji; u većini slučajeva ipak se radilo o predoziranju s konkomitantnim lijekovima. Zabilježeno je uzimanje samog escitaloprama u dozi od 400 mg i od 800 mg bez ikakvih ozbiljnijih 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 serotoniniskog sindroma, konvulzija i kome), probavni sustav (mučnina/povraćanje), kardiovaskularni sustav (hipotenzija, tahikardija, produljenje QT intervala i aritmija) te stanja poremećene ravnoteže elektrolita/tekućine (hipokalijemija, hiponatrijemija).

### Liječenje

Nema specifičnog antidota. Potrebno je osigurati dišni put i omogućiti odgovarajuću opskrbu kisikom u svrhu očuvanja respiratorne funkcije, te razmotriti potrebu ispiranja želuca i primjene aktivnoga ugljena. Nakon oralne ingestije, što je prije moguće treba provesti ispiranje želuca. Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih funkcija uz opće simptomatske potporne mjere.

U slučaju predoziranja bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem/bradiaritmijama, bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval ili bolesnika s promijenjenim metabolizmom npr. oštećenje jetre, savjetuje 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 i za alosterično mjesto na transporteru serotonina, ali s 1000 puta slabijim afinitetom.

Escitalopram nema 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-adrenoreceptore, histaminske H<sub>1</sub> receptore, kolinergične muskarinske, 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, placebom 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 te 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*

Djelotvornost escitaloprama u akutnom liječenju velikih depresivnih epizoda dokazana je u tri od četiri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, kratkotrajna (8 tjedana) klinička ispitivanja. U ispitivanju dugoročne prevencije relapsa bolesti uključena su 274 bolesnika koji su pokazali pozitivan odgovor na terapiju escitalopramom u dozi od 10 ili 20 mg na dan u početnom, otvorenom dijelu ispitivanja koji je trajao 8 tjedana. Ti su bolesnici potom 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 kratkotrajna (12 tjedana) klinička ispitivanja, kao i u 6-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa. Tijekom 24-tjednog ispitivanja određivanja doze djelotvornost je dokazana za doze od 5, 10 i 20 mg escitaloprama.

##### *Generalizirani anksiozni poremećaj*

U sva četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja escitalopram se u dozi od 10 i 20 mg na dan pokazao učinkovit u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja.

Prema podacima objedinjenim iz tri slično dizajnirana ispitivanja koji su obuhvaćali 421 bolesnika liječenih escitalopramom i 419 bolesnika liječenih placebom, pozitivan odgovor na terapiju pokazalo je 47,5% bolesnika liječenih escitalopramom, a u skupini koja je dobivala placebo pozitivan odgovor je zabilježen u 28,9% bolesnika dok je remisija u skupini bolesnika na escitalopramu postignuta u 37,1%, a u placebo skupini u 20,8% bolesnika. Održan učinak uočen je nakon prvog tjedna.

Održanje učinka escitaloprama u dozi od 20 mg na dan dokazano je u randomiziranom ispitivanju praćenja održanog učinka u periodu od 24. do 76. tjedna u 373 bolesnika koji su pokazali pozitivan terapijski odgovor tijekom početne otvorene faze ispitivanja u trajanju od 12 tjedana.

##### *Opsesivno-kompulzivni poremećaj*

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, dnevna doze escitaloprama od 20 mg escitaloprama izdvojila se naspram placeba s obzirom na ukupan Y-BOCS rezultat nakon 12 tjedana. Doze escitaloprama od 10 i 20 mg po danu pokazale su se superiorne u odnosu na placebo nakon 24 tjedna.

Prevenција relapsa je dokazana za dozu escitaloprama od 10 i od 20 mg na dan u bolesnika koji su ušli u 24-tjedni randomizirani, dvostruko slijepi, placebom kontrolirani period ispitivanja, a koji su prethodno pokazali pozitivan odgovor na escitalopram tijekom 16-tjednog otvorenog dijela ispitivanja.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

### Distribucija

Volumen raspodjele ( $V_{d, \beta}/F$ ) nakon primjene kroz usta iznosi oko 12 do 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 metabolita su farmakološki aktivne. Alternativno, dušik se može oksidirati čime nastaje N-oksid metabolit. Nepromijenjena aktivna supstanca i metaboliti se djelomično 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 primarno je posredovana preko CYP2C19. Moguć je određen doprinos enzima CYP3A4 i CYP2D6.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2\beta}$ ) nakon višekratnog doziranja iznosi oko 30 sati, a oralni klirens plazme ( $Cl_{oral}$ ) iznosi oko 0,6 l/min. Glavni metaboliti imaju znatno dulji poluživot. Pretpostavlja se da se escitalopram i njegovi glavni metaboliti izlučuju i jetrenim (metaboličkim) 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 izlučuje u starijih osoba u usporedbi s mlađima. Sistemska izloženost (AUC) je za oko 50% veća u starijih osoba nego u mladih zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.2.).

### Smanjena funkcija jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (A i B po Child-Pughovim kriterijima) uočeno je gotovo dvostruko dulje poluvrijeme eliminacije escitaloprama, a izloženost lijeku bila je oko 60% veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.).

### Smanjena funkcija bubrega

U bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ( $CL_{cr}$  10-53 ml/min) opaženo je dulje poluvrijeme eliminacije racemičnog citaloprama i lagano veća izloženost lijeku. Koncentracije metabolita u plazmi nisu ispitivane, ali bi mogle biti povećane (vidjeti dio 4.2.).

### Polimorfizam

Zamijećeno je da osobe koje su spori metabolizatori CYP2C19 imaju dvostruko veću koncentraciju escitaloprama u plazmi u odnosu na one koji su brzi metabolizatori. Nisu uočene značajnije promjene u izloženosti lijeku u bolesnika koji su spori metabolizatori 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. Stoga se svi podaci o citalopramu mogu ekstrapolirati na escitalopram.

U usporednim toksikološkim istraživanjima na štakorima, escitalopram i citalopram su pokazali kardiotoksičnost, uključujući kongestivno srčano zatajivanje, nakon nekoliko tjedana davanja toksičnih doza. Čini se da kardiotoksičnost prije 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 do 7 puta veće od onih postignutih u kliničkoj primjeni. Ovi rezultati su vjerojatno u svezi s povećanim učinkom na biogene amine, tj. kao sekundarna posljedica primarnih farmakoloških učinaka, što rezultira hemodinamskim učincima (smanjenim koronarnim protokom) i ishemijskom. Potpuno točan mehanizam kardiotoksičnosti nije poznat. Kliničko iskustvo s citalopramom, kao i rezultati kliničkih pokusa s escitalopramom, ne pokazuju da bi ti učinci mogli biti od kliničke važnosti.

U nekim tkivima, primjerice plućima, epididimisu i jetri, zamijećen je povećan sadržaj fosfolipida nakon duljeg davanja escitaloprama ili citaloprama štakorima. Ovakvi nalazi u epididimisu i jetri uočeni su pri dozama odgovarajućim onima u ljudi. Učinak je reverzibilan po prestanku uzimanja lijeka. Nakupljanje fosfolipida (fosfolipidoza) u životinja zamijećeno je kod davanja velikog broja kationskih ambifilnih lijekova. Nije poznato ima li taj fenomen ikakvog značaja u ljudi.

U razvojnim su toksikološkim istraživanjima na štakorima uočeni embriotoksični učinci (smanjena fetalna težina i reverzibilna odgoda osifikacije) pri izloženosti, izraženoj AUC-om, većoj od one postignute tijekom kliničke primjene. Nije uočena 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.

Istraživanja na životinjama su pokazala da citalopram potiče smanjenje indeksa plodnosti i indeksa trudnoće, smanjenje broja implantacija i pojavu abnormalnih spermija kod izloženosti mnogo većoj od one u ljudi. Za escitalopram nema podataka iz istraživanja na životinjama koji se odnose na ovo područje.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)

karmelozanatrij, umrežena (E468)

hipromeloza (E464)

talk (E553b)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

magnezijev stearat (E470b)

#### Film ovojnica:

hipromeloza (E464)

makrogol

titanijev dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PE/PVdC/Al blister ili OPA/Al/PVC/Al blister s 14, 28, 30, 56, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

GRINDEKS AS

Krustpils iela 53

Rīga, LV-1057

Latvija

Telefon: +371 67083205

Faks: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Escitalopram Grindeks 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-432072785

Escitalopram Grindeks 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-044449875

Escitalopram Grindeks 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-856403393

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

Datum prvog odobrenja: 15. lipnja 2023.

Datum obnove odobrenja: /-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-