

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

## 1. IME ZDRAVILA

Ecytara 5 mg filmsko obložene tablete  
Ecytara 10 mg filmsko obložene tablete  
Ecytara 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg, 10 mg ali 20 mg escitaloprama v obliki 6,39 mg, 12,78 mg oziroma 25,56 mg escitalopramijevega oksalata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

|         | tablete po 5 mg | tablete po 10 mg | tablete po 20 mg |
|---------|-----------------|------------------|------------------|
| laktoza | 51,321 mg       | 102,643 mg       | 205,286 mg       |

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete po 5 mg: bele, okrogle, izbočene, s posnetimi robovi.  
Tablete po 10 mg in 20 mg: bele, ovalne, izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.  
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje epizod velike depresije.  
Zdravljenje panične motnje z agorafobijo ali brez nje.  
Zdravljenje socialne anksiozne motnje (socialne fobije).  
Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.  
Zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

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

#### *Epizode velike depresije*

Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odzivnost posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na največ 20 mg na dan.  
Antidepresivni učinek običajno nastopi po dveh do štirih tednih. Ko simptomi depresije minejo, zdravljenje nadaljujemo še vsaj šest mesecev, da se utrdi bolnikov odziv na zdravljenje.

#### *Panična motnja z agorafobijo ali brez nje*

V prvem tednu zdravljenja se priporoča odmerek po 5 mg na dan, kasneje ga povečamo na 10 mg na dan. Glede na posameznikov odziv lahko odmerek kasneje povečamo na največ 20 mg na dan.

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

Največji učinek nastopi po približno treh mesecih. Zdravljenje traja več mesecev.

#### *Socialna anksiozna motnja*

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

Socialna anksiozna motnja je kronična duševna motnja, zato je priporočljivo 12-tedensko zdravljenje, ker se tako utrdi bolnikov odziv.

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, so spremljali šest mesecev in ugotovili, da je lahko koristno za preprečevanje ponovitve bolezni pri posameznem bolniku; potrebno pa je redno obdobjno ocenjevanje koristi zdravljenja.

Socialna anksiozna motnja je v stroki dobro opredeljena diagnostična terminologija specifične motnje in je ne smemo zamenjevati s pretirano sramežljivostjo. Zdravljenje z zdravili je indicirano le, če motnja bolnika pomembno ovira v njegovem poklicnem in socialnem delovanju.

Mesto zdravljenja z zdravili v primerjavi z vedenjsko kognitivno terapijo še ni bilo ocenjeno.

Zdravljenje z zdravili je del celostnega terapevtskega pristopa.

#### *Generalizirana anksiozna motnja*

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

Dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, z odmerki po 20 mg na dan so spremljali najmanj šest mesecev. Koristnost zdravljenja in odmerke je potrebno ocenjevati v rednih časovnih razmakih (glejte poglavje 5.1).

#### *Obsesivno-kompulzivna motnja*

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

Ker je obsesivno-kompulzivna motnja kronična bolezen, je bolnike treba zdraviti tako dolgo, da so zagotovo brez simptomov bolezni. Potrebno je redno obdobjno ocenjevanje koristi zdravljenja z izbranim odmerkom (glejte poglavje 5.1).

#### *Starejši bolniki (več kot 65 let)*

Začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika na zdravljenje, se odmerek lahko poveča do največ 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost escitaloprama pri zdravljenju socialne anksiozne motnje pri starejših bolnikih ni bila proučena.

#### *Pediatrična populacija*

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

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Previdnost se priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek  $CL_{CR} < 30$  ml/min oz. 0,5 ml/s) (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočeni začetni odmerek v prvih dveh tednih zdravljenja 5 mg na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na 10 mg na dan. Pri bolnikih z zelo zmanjšanim delovanjem jeter sta priporočljivi še posebna previdnost in pozornost pri prilagajanju odmerkov (glejte poglavje 5.2).

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

#### *Bolniki s počasnim presnavljanjem z encimom CYP2C19*

Za bolnike, ki počasi presnavljajo prek encima *CYP2C19* je priporočeni začetni dnevni odmerek v prvih dveh tednih zdravljenja 5 mg na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2).

#### *Odtegnitveni simptomi opaženi ob prenehanju zdravljenja*

Nenadni prekinitev zdravljenja se je potrebno izogibati. Da bi zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov ob prenehanju zdravljenja z escitalopramom, je potrebno odmerek postopno zniževati v obdobju najmanj enega do dveh tednov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s prej predpisanim odmerkom. Zdravnik lahko nato nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

#### Način uporabe

Zdravilo Ecytara se jemlje v enkratnem dnevnem odmerku s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja za pojav serotoninškega sindroma z agitacijo, tremorjem, hipertermijo ipd. (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija escitaloprama z reverzibilnimi zaviralci MAO-A (npr. moklobemid) ali z *neselektivnim reverzibilnim* zaviralcem MAO linezolidom je kontraindicirana zaradi tveganja za pojav serotoninškega sindroma (glejte poglavje 4.5).

Escitalopram je kontraindiciran pri bolnikih z znanim podaljšanjem intervala QT ali s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT.

Kontraindicirana je uporaba escitaloprama skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5).

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

Naslednja posebna opozorila in previdnostni ukrepi se nanašajo na zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI – *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Ecytara se ne sme uporabljati za zdravljenje pediatrične populacije. S samomorom povezano vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogostejše opažena pri pediatrični populaciji, ki je bila zdravljena z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki je prejemale placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, morate bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri pediatrični populaciji v zvezi z rastjo, odraščanjem, kognitivnim in vedenjskim razvojem.

#### *Paradokсна anksioznost*

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

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

#### *Epileptični napadi*

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

#### *Manija*

Pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti znake manije ali hipomanije, je pri zdravljenju z zdravili iz skupine SSRI potrebna previdnost. Pri prehodu bolezni v manično fazo je treba zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI takoj prekiniti.

#### *Sladkorna bolezen*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI vpliva na urejenost glikemije (hipoglikemija ali hiperglikemija). Odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetikov bo morda treba prilagoditi.

#### *Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje*

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati, dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se v zgodnji fazi izboljšanja tveganje za samomor lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje escitalopram. Poleg tega se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je treba torej izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih, ki imajo v anamnezi s samomorom povezane dogodke, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti že pred zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da obstaja pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba. Med zdravljenjem, zlasti po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno spremljati. Še posebej skrbno je treba spremljati bolnike z velikim tveganjem.

Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb. Če se takšni simptomi pojavijo, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

#### *Akatizija/psihomotorični nemir*

Uporaba zdravil iz skupine SSRI in zdravil iz skupine zaviralcev privzema serotonina-noradrenalina (SNRI – *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*) je povezana z razvojem akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten oziroma moteč občutek nemira in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost mirnega sedenja ali stanja. Za ta občutek je najbolj verjetno, da se bo pojavil v prvih tednih zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je povečanje odmerka lahko škodljivo.

#### *Hiponatriemija*

Hiponatriemija, ki verjetno nastane zaradi nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), je bila v zvezi z jemanjem zdravil iz skupine SSRI redko opisana in se po prenehanju jemanja zdravila

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

večinoma normalizira. Zaradi večjega tveganja je potrebna previdnost pri ogroženih bolnikih, kot so starejši bolniki, bolniki s cirozo ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hiponatriemijo.

#### *Krvavitve*

Pri bolnikih, ki so jemali zdravila iz skupine SSRI, so poročali o kožnih krvavitvah, kot sta ekhimoza in purpura. Zdravila iz skupine SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

Pri teh bolnikih, ki jemljejo zdravila iz skupine SSRI, je potrebna previdnost, zlasti če sočasno jemljejo peroralne antikoagulate, zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov (to so npr. atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol). Previdni moramo biti tudi pri zdravljenju bolnikov z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

#### *EKT (elektrokonvulzivno zdravljenje)*

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

#### *Serotoninski sindrom*

Potrebna je previdnost pri sočasnem jemanju escitaloprama in zdravil s serotonergičnimi učinki, kot so triptani (vključno s sumatriptanom), opiodi (vključno s tramadolom), in triptofan.

V redkih primerih so poročali o serotoninskem sindromu pri bolnikih, ki so hkrati jemali zdravila iz skupine SSRI in serotonergična zdravila (glejte poglavje 4.5 Serotonergična zdravila). Kombinacija simptomov, kot so vznemirjenost, tremor, mioklonus in hipertermija, lahko kažejo na razvoj tega stanja. V teh primerih je treba zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI in serotonergičnimi zdravili takoj prekiniti ter uvesti simptomatsko zdravljenje.

#### *Šentjanževka*

Sočasno jemanje zdravil iz skupine SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do pogostejšega pojavljanja neželenih reakcij (glejte poglavje 4.5).

#### *Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja*

Ob prenehanju zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preizkušanjih so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja pojavili pri približno 25 % bolnikov, zdravljenih z escitalopramom, in pri približno 15 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko povezano s številnimi dejavniki, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom zdravila in hitrostjo zmanjševanja odmerka. Najpogostejše so navajali naslednje reakcije: omotico, zaznavne motnje (vključno s parestezijami in z občutkom elektriziranja), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali tesnoba, siljenje na bruhanje in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi.

Običajno se pojavijo v prvih dneh po prenehanju zdravljenja, zelo redko pa so poročali o teh simptomih tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek. Na splošno ti simptomi minejo sami od sebe, običajno minejo v dveh tednih, pri nekaterih posameznikih pa lahko vztrajajo dlje časa (2 do 3 mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je ob prenehanju zdravljenja torej priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka escitaloprama; traja naj več tednov ali mesecev (glejte Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja, poglavje 4.2).

#### *Spolna disfunkcija*

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja z zdravili iz skupine SSRI/SNRI.

#### *Koronarna srčna bolezen*

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

#### *Podaljšanje intervala QT*

Ugotovili so, da escitalopram povzroča podaljšanje intervala QT, ki je odvisno od odmerka. V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji, vključno s torsade de pointes, zlasti pri bolnikih ženskega spola, pri tistih s hipokalemijo ter pri bolnikih z že prej prisotnim podaljšanjem intervala QT ali drugimi srčnimi boleznimi (glejte poglavja 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 in 5.1).

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s klinično pomembno bradikardijo, ali pri bolnikih z nedavnim akutnim miokardnim infarktom ali dekompenziranim srčnim popuščanjem.

Elektrolitske motnje, kot sta hipokaliemija in hipomagneziemija, povečajo tveganje za pojav malignih aritmij in jih je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z escitalopramom.

Pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o EKG preiskavi.

Če se med zdravljenjem z escitalopramom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba z zdravljenjem prenehati in opraviti EKG preiskavo.

#### Glavkom zaprtega zakotja

Zdravila iz skupine SSRI, vključno z escitalopramom, lahko vplivajo na velikost zenice in povzročijo midriazo. Ta midriatičen učinek lahko zoži očesni kot, kar zveča tlak v očesu in povzroči glavkom zaprtega zakotja, še posebej pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu pojavu. Zato je treba pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja ali z glavkomom v anamnezi escitalopram uporabljati previdno.

#### Laktoza

Zdravilo Ecytara vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

### ***Farmakodinamične interakcije***

#### Kombinacije, ki so kontraindicirane

##### *Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO*

Opisani so primeri resnih reakcij pri bolnikih, ki so sočasno jemali zdravila iz skupine SSRI in ireverzibilne neselektivne zaviralce monoaminooksidaze (MAO) in pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI pred kratkim prekinjeno in uvedeno tovrstno zdravljenje z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3). V nekaterih primerih se je pri bolnikih razvil serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO.

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

##### *Reverzibilni selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)*

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

Zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma je kombinacija escitaloprama in zaviralca MAO-A kot je npr. moklobemid, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če je takšna kombinacija potrebna, je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom in povečati klinični nadzor.

#### *Reverzibilni neselektivni zaviralec MAO (linezolid)*

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni zaviralec MAO in se ga ne sme dajati bolnikom, ki se zdravijo z escitalopramom. Če je kombinacija potrebna, je linezolid treba dajati v najmanjših priporočenih odmerkih in bolnika skrbno klinično spremljati (glejte poglavje 4.3).

#### *Ireverzibilni selektivni zaviralec MAO-B (selegilin)*

Ob sočasnem dajanju selegilina (ireverzibilni zaviralec MAO-B) je zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma potrebna previdnost. Potrjena je bila varnost sočasnega jemanja selegilina v odmerkih do 10 mg na dan in racemata citaloprama.

#### *Podaljšanje intervala QT*

Farmakokinetične in farmakodinamične študije z escitalopramom v kombinaciji z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, niso bile izvedene. Aditivnega učinka escitaloprama in teh zdravil ni mogoče izključiti, zato je kontraindicirana sočasna uporaba escitaloprama z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, pimoizid, haloperidol), triciklični antidepresivi, določena protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, intravenski eritromicin, pentamidin, zdravila proti malariji, zlasti halofantrin), določeni antihistaminiki (astemizol, hidroksizin, mizolastin) itd.

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

##### *Serotonergična zdravila*

Sočasno jemanje serotonergičnih zdravil npr. opioidi (vključno s tramadolom) in triptani (vključno s sumatriptanom) lahko privede do serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.4).

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

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

##### *Litij, triptofan*

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

##### *Šentjanževka*

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

##### *Krvavitve*

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

##### *Alkohol*

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

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

odsvetuje.

#### *Zdravila, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemijo*

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

#### **Farmakokinetične interakcije**

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

Presnova escitaloprama v glavnem poteka prek CYP2C19. CYP3A4 in CYP2D6 lahko tudi sodelujeta pri presnovi, vendar v manjšem obsegu. Razgradnja glavnega presnovka S-DCT (demetiliran escitalopram) se verjetno delno katalizira prek CYP2D6.

Sočasno jemanje escitaloprama in omeprazola (ki je zaviralec CYP2C19) v odmerku 30 mg enkrat na dan je povzročilo zmerno (približno 50 %) povečanje plazemske koncentracije escitaloprama. Sočasno jemanje escitaloprama in cimetidina (ki je srednje močan splošen encimski zaviralec) v odmerku 400 mg dvakrat na dan je povzročilo zmerno (približno 70 %) povečanje plazemske koncentracije escitaloprama. Pri dajanju escitaloprama v kombinaciji s cimetidinom je priporočljiva previdnost. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Pri sočasni uporabi zaviralcev encima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ali cimetidina je torej potrebna previdnost. Na osnovi opazovanja neželenih učinkov med sočasnim zdravljenjem bo morda treba odmerek escitaloprama zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

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

Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Previdnost je zato potrebna ob sočasnem jemanju escitaloprama in zdravil z ozkim terapevtskim oknom, katerih presnova večinoma poteka prek tega encima kot npr. flekainid, propafenon in metoprolol (kadar se ga uporablja za srčno popuščanje), ali nekaterih zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje in se v glavnem presnavljajo prek encima CYP2D6 npr. antidepresivi kot so: dezipramin, klomipramin in nortriptilin, ali antipsihotiki kot so: risperidon, tioridazin in haloperidol. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasno jemanje z dezipraminom ali metoprololom je v obeh primerih povzročilo dvakratno povečanje plazemske koncentracije teh dveh substratov encima CYP2D6.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da escitalopram lahko šibko zavira encim CYP2C19. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo encima CYP2C19, je zato potrebna previdnost.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

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

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

Potrebno je opazovati novorojenčke mater, ki z jemanjem escitaloprama nadaljujejo tudi v kasnejših obdobjih nosečnosti, zlasti v tretjem trimesečju. Nenadnemu prenehanju zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Pri novorojenčkih žensk, ki so v kasnejših obdobjih nosečnosti jemale zdravila iz skupine SSRI/SNRI, so navajali naslednje učinke: dihalna stiska, cianoza, apneja, napadi/krči, nestabilna telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, tremor, živčnost, razdražljivost, letargija, neprestan jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so



|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

lahko posledica serotonergičnih učinkov ali pa gre za odtegnitvene simptome. V večini primerov do zapletov pride takoj ali kmalu (< 24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba zdravil iz skupine SSRI med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN – persistent pulmonary hypertension in the newborn). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji pa se na 1000 nosečnosti pojavita 1 do 2 primera PPHN.

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Dojenje

Pričakovano je, da se escitalopram izloča v materino mleko, zato dojenje med zdravljenjem odsvetujemo.

#### Plodnost

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila o uporabi nekaterih zdravil iz skupine SSRI pri ljudeh so pokazala, da je vpliv na kakovost sperme reverzibilen.

Do sedaj niso opazili nobenega vpliva na plodnost pri ljudeh.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Čeprav je bilo ugotovljeno, da escitalopram ne vpliva na intelektualne in psihomotorične sposobnosti, lahko katero koli psihoaktivno zdravilo poslabša presojo ali sposobnosti. Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo lahko vpliva na njihove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so najpogostejši v prvem ali drugem tednu zdravljenja, v nadaljevanju zdravljenja pa se njihova intenzivnost in pogostnost običajno zmanjšata.

#### Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

Pogostnost pojavljanja je povzeta po kliničnih študijah in ni korigirana glede na placebo.

Pogostnost je opredeljena kot:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10\,000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                      | Pogostnost         | Neželeni učinek          |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | neznana pogostnost | trombocitopenija         |
| Bolezni imunskega sistema            | redki              | anafilaktična reakcija   |
| Bolezni endokrinega sistema          | neznana            | neustrezno izločanje ADH |

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

|                                                         |                    |                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | pogostnost         | hiperprolaktinemija                                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          | pogosti            | zmanjšan apetit, povečan apetit, povečanje telesne mase                                               |
|                                                         | občasni            | zmanjšanje telesne mase                                                                               |
|                                                         | neznana pogostnost | hiponatriemija, anoreksija <sup>1</sup>                                                               |
| Psihiatrične motnje                                     | pogosti            | anksioznost, nemir, nenavadne sanje, zmanjšan libido<br>ženske: anorgazmija                           |
|                                                         | občasni            | bruksizem, vznemirjenost, živčnost, panični napadi, zmedenost                                         |
|                                                         | redki              | napadalnost, depersonalizacija, halucinacije                                                          |
|                                                         | neznana pogostnost | manija, samomorilne misli, samomorilno vedenje <sup>2</sup>                                           |
| Bolezni živčevja                                        | zelo pogosti       | glavobol                                                                                              |
|                                                         | pogosti            | nespečnost, zaspanost, omotica, parestezija, tremor                                                   |
|                                                         | občasni            | motnje okusa, motnje spanja, sinkopa                                                                  |
|                                                         | redki              | serotoninski sindrom                                                                                  |
|                                                         | neznana pogostnost | diskinezija, motnje gibov, konvulzije, psihomotorični nemir/akatizija <sup>1</sup>                    |
| Očesne bolezni                                          | občasni            | midriaza, motnje vida                                                                                 |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           | občasni            | tinitus                                                                                               |
| Srčne bolezni                                           | občasni            | tahikardija                                                                                           |
|                                                         | redki              | bradikardija                                                                                          |
|                                                         | neznana pogostnost | podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, ventrikularna aritmija, vključno s torsade de pointes |
| Žilne bolezni                                           | neznana pogostnost | ortostatska hipotenzija                                                                               |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | pogosti            | sinuzitis, zehanje                                                                                    |
|                                                         | občasni            | epistaksa                                                                                             |
| Bolezni prebavil                                        | zelo pogosti       | navzeja                                                                                               |
|                                                         | pogosti            | driska, zaprtje, bruhanje, suha usta                                                                  |
|                                                         | občasni            | krvavitve v prebavilih (vključno z rektalno krvavitvijo)                                              |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | neznana pogostnost | hepatitis, neustrezne vrednosti jetrnih testov                                                        |
| Bolezni kože in podkožja                                | pogosti            | močnejše potenje                                                                                      |
|                                                         | občasni            | urtikarija, alopecija, izpuščaj, pruritus                                                             |
|                                                         | neznana pogostnost | ekhimoze, angioedem                                                                                   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | pogosti            | artralgija, mialgija                                                                                  |
| Bolezni sečil                                           | neznana pogostnost | zastoj urina                                                                                          |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | pogosti            | moški: motnje ejakulacije, impotenca                                                                  |
|                                                         | občasni            | ženske: metroragija, menoragija                                                                       |
|                                                         | neznana pogostnost | galaktoreja, poporodna krvavitve <sup>3</sup><br>moški: priapizem                                     |
| Splošne težave in spremembe                             | pogosti            | utrujenost, zvišana telesna temperatura                                                               |

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

|                     |         |      |
|---------------------|---------|------|
| na mestu aplikacije | občasni | edem |
|---------------------|---------|------|

<sup>1</sup> Te učinke so navajali za terapevtski razred SSRI

<sup>2</sup> Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z escitalopramom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavje 4.4).

<sup>3</sup> O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

#### Opis določenih neželenih učinkov

##### Podaljšanje intervala QT

V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s torsade de pointes, pretežno pri bolnikih ženskega spola, pri tistih s hipokalemijo, ter pri bolnikih z že prej prisotnim podaljšanjem intervala QT ali drugimi boleznimi srca (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 in 5.1).

##### *Razredni učinki*

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

##### *Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja*

Prenehanje zdravljenja z zdravili iz skupine SSRI/SNRI (še zlasti, če je nenadno) običajno privede do odtegnitvenih simptomov. Najpogostejše so navajali naslednje neželene reakcije: omotica, motnje zaznavanja (vključno s parestezijami in z občutkom elektriziranja), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, siljenje na bruhanje in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti odzivi blagi do zmerni in minejo sami od sebe, pri nekaterih bolnikih pa so lahko resnejši in/ali trajajo dlje časa. Priporoča se, postopno prenehanje z zniževanjem odmerkov, ko zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

##### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### *Toksičnost*

Klinični podatki o prevelikem odmerjanju escitaloprama so omejeni, veliko primerov pa vključuje tudi sočasne prevelike odmerke drugih zdravil. V večini primerov so navajali blage simptome ali pa simptomov ni bilo. Če je šlo izključno za escitalopram, so o smrti zaradi prevelikega odmerka redko poročali; v večini primerov je šlo za sočasni prekomerni odmerek drugih zdravil. Uporaba od 400 mg do 800 mg samega escitaloprama ni povzročila hudih simptomov.

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

### *Simptomi*

Simptomi, ki so jih opazili pri dokumentiranem prevelikem odmerku escitaloprama, so bili večinoma povezani z osrednjim živčevjem (od omotice, tremorja in vznemirjenosti do redkih primerov serotoninškega sindroma, konvulzij in kome), prebavili (siljenje na bruhanje/bruhanje), srčno-žilnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala QT in aritmija) in ravnovesnim stanjem elektrolitov v tekočinah (hipokaliemija, hiponatriemija).

### *Zdravljenje*

Specifičnega antidota ni. Potrebno je vzdrževati prehodnost dihalne poti, primerno oksigenacijo in dihanje. Razmisliti je treba o izpiranju želodca in uporabi aktivnega oglja. Ob zaužitju prevelikih odmerkov je treba opraviti izpiranje želodca takoj, ko je to mogoče. Priporočeno je spremljanje srčnega delovanja in vitalnih znakov ter uvedba splošnih podpornih ukrepov.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali z bradikardijami, pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih s spremenjeno presnovo, npr. zaradi jetrne okvare, je v primeru prevelikega odmerjanja priporočljivo spremljanje EKG.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, selektivni zaviralci privzema serotoninina, oznaka ATC: N06AB10.

#### Mehanizem delovanja

Escitalopram je selektivni zaviralec ponovnega privzema serotoninina (5-HT) z veliko afiniteto za primarna mesta vezave. S tisočkrat manjšo afiniteto se veže tudi na alosterično mesto na serotoninškem transporterju. Escitalopram kaže le malo ali nobene afinitete za različne receptorje, kot so 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminske D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub>, za adrenoreceptorje  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  in  $\beta$ , histaminske receptorje H<sub>1</sub>, holinerične muskarinske, benzodiazepinske in opioidne receptorje.

Zaviranje ponovnega privzema 5-HT je edini verjetni način delovanja escitaloprama, ki pojasnjuje njegove farmakološke in klinične učinke.

#### Farmakodinamični učinki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji z meritvami EKG opravljenih na zdravih osebah je bila pri odmerku 10 mg na dan sprememba intervala QTc (Fridericijev popravek) glede na izhodiščno vrednost 4,3 ms (90 % IZ: 2,2; 6,4), pri odmerku, ki je večji od terapevtskega 30 mg na dan pa 10,7 ms (90 % IZ: 8,6; 12,8) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).

#### Klinična učinkovitost

##### *Epizode velike depresije*

Escitalopram je bil dokazano učinkovit pri akutnem zdravljenju epizod velike depresije v treh od štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kratkotrajnih (8 tedenskih) raziskavah. V dolgotrajni raziskavi preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko odprto zdravljenje z escitalopramom po 10 mg ali 20 mg na dan, naključno razdeljenih v skupino, ki je še naprej prejela enak odmerek zdravila kot prej, ali pa v skupino s placebom. Raziskava je trajala do 36 tednov. V tej raziskavi je pri bolnikih, ki so 36 tednov prejeli escitalopram, preteklo bistveno več časa do ponovitve bolezni kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

##### *Socialna anksiozna motnja*

Escitalopram je bil učinkovit v treh kratkotrajnih raziskavah (12 tednov) in tudi pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni raziskavi preprečevanja ponovitve socialne anksiozne motnje. V

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

24-tedenski raziskavi določanja odmerkov so dokazali, da so učinkoviti odmerki po 5 mg, 10 mg in 20 mg escitaloprama na dan.

#### *Generalizirana anksiozna motnja*

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

Po združenih podatkih iz treh študij s podobno zasnovjo, ki so zajele 421 bolnikov, zdravljenih z escitalopramom in 419 bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo odzivnih 47,5 % oz. 28,9 % bolnikov, v remisiji pa je bilo 37,1 % oz. 20,8 % bolnikov. Učinek je bil opazen od prvega tedna dalje.

Vzdrževanje učinkovitosti escitaloprama v odmerku po 20 mg dnevno je bilo dokazano v randomizirani, 24- do 76-tedenski študiji vzdrževanja učinkovitosti opravljene pri 373 bolnikih, ki so se odzvali v začetnem 12-tedenskem odprtem obdobju zdravljenja.

#### *Obsesivno-kompulzivna motnja*

V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji se je glede na skupni rezultat Y-BOCS escitalopram v odmerku po 20 mg razlikoval od placeba po 12 tednih. Po 24 tednih sta bila oba odmerka escitaloprama, po 10 mg in 20 mg na dan, boljša od placeba. Preprečevanje ponovitve je bilo dokazano za odmerka po 10 mg in 20 mg escitaloprama na dan pri bolnikih, ki so se v 16-tedenskem odprtem obdobju odzvali na escitalopram in nato nadaljevali s 24-tedenskim randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim obdobjem.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Absorpcija je skoraj popolna in neodvisna od zaužitja hrane. Povprečni čas do največje plazemske koncentracije po večkratnih odmerkih (povprečni  $T_{max}$ ) je 4 ure. Kot pri racematu citalopramu je pričakovana absolutna biološka uporabnost escitaloprama okoli 80-odstotna.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve ( $V_{d,B/F}$ ) po peroralnem jemanju je 12 do 26 l/kg. Na plazemske beljakovine se veže manj kot 80 % escitaloprama in njegovih glavnih presnovkov.

### Biotransformacija

Escitalopram se v jetrih presnavlja v demetilirane in didemetilirane presnovke. Oboji so farmakološko aktivni. Alternativno se dušik lahko oksidira v dušikove oksidne presnovke. Tako osnovna spojina kot presnovki se delno izločajo kot glukuronidi. Po večkratnih odmerkih znašajo povprečne koncentracije demetiliranih in didemetiliranih presnovkov navadno 28 do 31 % oziroma manj kot 5 % koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama v demetilirane presnovke poteka predvsem prek CYP2C19, v manjši meri lahko sodelujeta tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

### Izločanje

Razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2B}$ ) po večkratnih odmerkih je okoli 30 ur, plazemski očistek po peroralnem odmerjanju ( $Cl_{oral}$ ) pa je okoli 0,6 l/min. Razpolovni čas glavnih presnovkov je pomembno daljši.

Predvideva se, da se escitalopram in njegovi glavni presnovki izločajo tako skozi jetra (metabolno) kot skozi ledvice, z večino odmerka, izločenega v urinu v obliki presnovkov.

### Linearnost

Farmakokinetika je linearna. V stanju dinamičnega ravnovesja so koncentracije v plazmi dosežene v približno v 1 tednu. Pri dnevnem odmerku 10 mg se doseže povprečna koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja 50 nmol/l (razpon 20–125 nmol/l).

*Starejši bolniki (nad 65 let)*

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

Escitalopram se, kot kaže, pri starejših bolnikih izloča počasneje kot pri mlajših. Sistemska izpostavljenost (AUC) je pri starejših za 50 % večja kot pri mladih zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

#### *Zmanjšano delovanje jeter*

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh kriterija A in B) je bil razpolovni čas escitaloprama približno dvakrat daljši, izpostavljenost zdravilu pa približno za 60 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

#### *Zmanjšano delovanje ledvic*

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininski očistek 10–53 ml/min oz. 0,1666–0,8833 ml/s), ki so jemali racemat citaloprama, so opazili podaljšan razpolovni čas in nekoliko večjo izpostavljenost bolnikov zdravilu. Plazemskih koncentracij presnovkov niso spremljali, vendar so lahko povečane (glejte poglavje 4.2).

#### *Polimorfizem*

Pri bolnikih z zmanjšanim encimskim delovanjem CYP2C19 so opazili dvakrat večjo koncentracijo escitaloprama v plazmi (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmanjšanim encimskim delovanjem CYP2D6 niso opazili bistvene spremembe v izpostavljenosti zdravilu (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Z escitalopramom niso opravili vseh običajnih predkliničnih raziskav, ker so premostitvene toksikokinetične in toksikološke raziskave s citalopramom in escitalopramom na podganah pokazale, da imata podoben profil. Vsi podatki, ki so značilni za citalopram, torej veljajo tudi za escitalopram. V primerjalnih toksikoloških raziskavah na podganah sta escitalopram in citalopram povzročila kardiotoksičnost, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, po več tednih dajanja odmerkov, ki so povzročili splošno toksičnost. Kardiotoksičnost naj bi bila povezana z največjimi plazemskimi koncentracijami, ne pa s sistemsko izpostavljenostjo (AUC). Največje plazemske koncentracije, pri katerih ni bilo opaziti nobenega učinka, so bile osemkrat večje od največjih plazemskih koncentracij doseženih pri klinični uporabi, medtem ko je bila površina pod krivuljo (AUC) za escitalopram samo tri- do štirikrat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pri citalopramu so bile vrednosti AUC S-enantiomero šest- do sedemkrat večje od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Ti rezultati so bili verjetno povezani s povečanim vplivom na biogene amine oziroma, sekundarno, na primarne farmakološke učinke; ki so se odražali v hemodinamičnih učinkih (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishemiji. Vendar natančen mehanizem kardiotoksičnosti pri podganah ni jasen. Klinične izkušnje s citalopramom in podatki iz kliničnih raziskav z escitalopramom ne kažejo na klinično pomembnost teh ugotovitev.

Pri podganah so po dolgotrajnem dajanju escitaloprama in citaloprama ugotovili povečano vsebnost fosfolipidov v nekaterih tkivih (pljučih, obmodku, jetrih). Spremembe v obmodku in jetrih so opazili pri podobni izpostavljenosti kot pri človeku. Vendar so spremembe reverzibilne po prenehanju zdravljenja. Akumulacijo fosfolipidov (fosfolipidoza) pri živalih so opazili pri številnih kationskih amfifilnih zdravilih. Ni znano, ali je ta fenomen pomemben tudi za človeka.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri podganah so opazili embriotoksične učinke (zmanjšano fetalno težo in reverzibilno upočasnjeno osifikacijo) pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki je presegala izpostavljenost pri klinični uporabi. Niso opazili povečanega pojava malformacij. Raziskava, ki je zajela predporodno in poporodno obdobje, je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem dojenja pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki presega izpostavljenost pri klinični uporabi. Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram v odmerkih, ki močno presegajo odmerke uporabljene pri ljudeh, povzroča znižanje indeksov plodnosti in nosečnosti, zmanjšanje števila implantacij ter nenormalno spermo.

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

Za escitalopram tovrstnih podatkov pri živalih ni na voljo.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
krospovidon (E1202)  
povidon (E1201)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
predgelirani škrob  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga:

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
makrogol  
triacetin (E1518)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### Filmsko obložene tablete po 5 mg in 20 mg

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 56 filmsko obloženih tablet (8 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

#### Filmsko obložene tablete po 10 mg

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 56 filmsko obloženih tablet (8 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 90 filmsko obloženih tablet (9 pretisnih omotov po 10

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Escitalopram |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia  |

tablet), v škatli.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/08/00523/001–006

H/08/00523/025–027

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

Datum prve odobritve: 29. 10. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 10. 2013

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

28. 11. 2025