

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ ESRAM  
film tableta  
10 mg  
20 mg  
*escitalopram*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Esrām 10 mg - svaka tableta sadrži 12,775 mg escitalopram oksalata u količini koja je ekvivalentna 10 mg escitaloprama.

Esrām 20 mg - svaka tableta sadrži 25,55 mg escitalopram oksalata u količini koja je ekvivalentna 20 mg escitaloprama.

Kompletnu listu pomoćnih supstanci pogledati u dijelu 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bijele filmom obložene tablete, ovalnog oblika, duboko narezane sa jedne strane i sa utisnutim brojem 10, odnosno brojem 20 na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje velikih depresivnih epizoda.

Liječenje paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije.

Liječenje socijalnog anksioznog poremećaja (socijalna fobija).

Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja.

Liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Sigurnost dnevnih doza iznad 20 mg nije potvrđena.

#### Velike depresivne epizode

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

Obično su potrebne 2 do 4 sedmice za postizanje antidepresivnog učinka. Nakon povlačenja simptoma liječenje je potrebno nastaviti još barem 6 mjeseci radi stabilizacije stanja.

#### Panični poremećaj sa ili bez agorafobije

Preporučuje se započeti sa dozom od 5 mg tijekom prve sedmice, a zatim povećati dozu na 10 mg na dan. Doza se može dodatno povećati do najviše 20 mg na dan, ovisno o odgovoru pacijenta na terapiju.

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

#### Socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija)

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

Socijalni anksiozni poremećaj je bolest hroničnoga toka i preporučuje se provesti liječenje kroz 12 sedmica kako bi došlo do stabilizacije odgovora. Praćeno je i produženo davanje lijeka tokom 6 mjeseci pacijentima koji su pokazali pozitivan odgovor na terapiju. Rezultati su pokazali da se produženo davanje lijeka radi sprječavanja recidiva bolesti treba razmatrati za svakog pacijenta zasebno i da je stoga neophodno redovno procjenjivati pozitivne učinke liječenja.

Socijalni anksiozni poremećaj je vrlo dobro definiran dijagnostički termin za jedan poseban poremećaj, kojeg se ne smije miješati sa pretjeranom stidljivošću. Farmakoterapija je indicirana samo u slučajevima kad poremećaj značajno utiče na profesionalne i društvene aktivnosti.

Nije se upoređivao ovaj način liječenja sa kognitivno bihevioralnom terapijom. Farmakoterapija je samo dio ukupne strategije liječenja.

#### **Generalizirani anksiozni poremećaj**

Početna doza iznosi 10 mg jedanput dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru pacijenta, doza se može povećavati do najviše 20 mg dnevno.

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

#### **Opsesivno-kompulzivni poremećaj**

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

Budući da je opsesivno-kompulzivni poremećaj kronična bolest, pacijente 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 pacijenta, doza se može povećati do 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2.).

Djelotvornost Esram-a u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja nije ispitivana kod starijih pacijenata.

#### **Pedijatrijska populacija**

Esram se ne smije davati u liječenju djece i adolescenata do 18 godina (vidjeti dio 4.4.).

#### **Smanjena bubrežna funkcija**

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

#### **Smanjena jetrena funkcija**

Pacijentima sa blagim ili umjerenim oštećenjem jetre preporučuje se početna doza od 5 mg na dan tokom prve dvije sedmice liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru pacijenta, doza se može povisiti do 10 mg dnevno. Oprez i iznimno pažljivo titriranje doze savjetuje se kod primjene lijeka pacijentima sa teškim smanjenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2.).

#### **Osobe spori metabolizatori CYP2C19**

Za osobe za koje se zna da su spori metabolizatori na CYP2C19, preporučuje se početna doza od 5 mg na dan tokom prve dvije sedmice liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru pacijenta, doza se može povećati do 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2.).

#### **Simptomi ustezanja vidljivi kod prekida liječenja**

Mora se izbjegavati naglo prekidanje liječenja. Kada se prekida liječenje escitalopramom, dozu treba postupno smanjivati tokom jedne ili dvije sedmice kako bi se smanjio rizik pojave simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ukoliko se prilikom smanjivanja doze ili nakon prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, potrebno je razmotriti ponovno vraćanje prethodne doze. Naknadno, lijek može nastaviti sa smanjivanjem doze, ali znatno postupnije.

Način primjene

Esrām se uzima jedanput na dan i može se uzimati s hranom ili bez hrane.

#### **4.3. Kontraindikacije**

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

Kontraindicirano je istovremeno liječenje sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO-inhibitorima), zbog rizika nastanka serotoninskog sindroma sa agitacijom, tremorom, hipertermijom itd. (vidjeti dio 4.5.).

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

Escitalopram je kontraindiciran kod pacijenata za koje se zna da imaju produžen QT interval ili kod pacijenata sa prirođenim sindromom dugog QT intervala.

Kontraindicirana je istovremena primjena escitaloprama sa lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval (vidjeti dio 4.5.).

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

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

#### **Pedijatrijska populacija**

Esrām se ne treba primjenjivati u liječenju kod pedijatrijske populacije. U kliničkim ispitivanjima antidepresiva kod 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, nego u skupini koja je dobivala placebo. Ukoliko se, uprkos tome, zbog izražene kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, potrebno je pažljivo pratiti svaku pojavu suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o sigurnosti dugotrajne primjene kod djece i adolescenata u pogledu rasta i razvoja te sazrijevanja njihovih kognitivnih funkcija i ponašanja.

#### **Paradoksalna anksioznost**

Pojedini pacijenti sa paničnim poremećajem mogu u početku liječenja antidepresivima imati simptome pojačane anksioznosti. Ta paradoksalna reakcija se obično povlači unutar dvije sedmice kontinuiranog liječenja. Stoga se preporučuje niža početna doza kako bi se smanjila vjerovatnost razvoja pojačane anksioznosti (vidjeti dio 4.2.).

#### **Napadaji**

Ako pacijent razvije napadaje po prvi put ili dođe do povećanja učestalosti napadaja (kod pacijenata kojima je prethodno dijagnosticirana epilepsija), mora se prekinuti davanje escitaloprama. SSRI-e treba izbjegavati kod pacijenata sa nestabilnom epilepsijom, a pacijente sa kontrolisanom epilepsijom treba pažljivo nadzirati.

#### **Manija**

SSRI-e treba davati oprezno pacijentima koji u anamnezi imaju podatke o maniji/hipomaniji. SSRI-e treba prestati davati ukoliko pacijent ulazi u maničnu fazu.

#### **Šećerna bolest**

Kod pacijenata sa šećernom bolešću, liječenje SSRI-om može uticati na kontrolu glikemije (pojava hipoglikemije ili hiperglikemije). Može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i/ili oralnih antidijabetika.

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

Depresija se povezuje sa češćom pojavom suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (dogadaja povezanih sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Budući da do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko sedmica liječenja, pa i duže, pacijente treba pažljivo

nadzirati sve dok ne nastupi poboljšanje. Kliničko iskustvo općenito pokazuje da je moguć povećan rizik suicida tokom ranih faza oporavka.

Ostali psihijatrijski poremećaji koji se liječe Esram-om mogu također biti povezani sa povećanim rizikom događaja povezanih sa suicidom. Osim toga, ti poremećaji mogu biti u komorbiditetu sa velikim depresivnim poremećajem. Stoga je u liječenju pacijenata sa ostalim psihijatrijskim poremećajima potrebno razmotriti iste mjere opreza kao i liječenju pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da su pacijenti koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili pacijenti koji prije početka liječenja u značajnom stepenu iskazuju suicidalne ideje, više izloženi riziku od pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida, pa ih tokom liječenja treba pažljivo nadzirati. Meta analiza placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je da kod pacijenata mlađih od 25 godina, postoji veći rizik suicidalnog ponašanja pri upotrebi antidepresiva, nego pri upotrebi placeba. Pažljiv nadzor pacijenata, naročito onih sa visokim rizikom, potreban je tokom liječenja, a posebno na početku terapije te nakon promjena doze.

Pacijente (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 ljekarskog savjeta odmah po pojavi navedenih simptoma.

#### **Akatizija/psihomotorni nemir**

Davanje kombinovanih selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i selektivnih inhibitora ponovne pohrane noradrenalina može biti povezano sa razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnom nelagodnom ili opterećujućim nemirom nogu i potrebom za kretanjem, često udruženom sa nemogućnošću mirnog sjedenja odnosno stajanja. Najveća vjerovatnost za njihovo pojavljivanje je unutar prvih nekoliko sedmica liječenja. Kod pacijenata koji razviju ove simptome povećanje doze može biti štetno.

#### **Hiponatremija**

Uočeni su rijetki slučajevi hiponatremije, vjerojatno uzrokovani neodgovarajućim lučenjem antidiuretskog hormona, tokom liječenja lijekovima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Simptomi se općenito povlače po prestanku liječenja. Neophodan je oprez kod pacijenata sa povećanim rizikom, poput starijih osoba, ili pacijenata sa cirozom jetre, ili ukoliko se upotrebljava u kombinaciji sa drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hiponatremiju.

#### **Krvarenje**

Postoje izvještaji o kožnim krvarenjima, u vidu ekhimoza i purpure, tokom primjene SSRI-a. Stoga se preporučuje oprez kod pacijenata koji uzimaju ove lijekove, naročito ukoliko istovremeno uzimaju oralne antikoagulanse ili lijekove koji djeluju na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi, tiklopidin i dipiridamol) kao i kod pacijenata sklonih krvarenjima.

#### **EKT (elektrokonvulzivna terapija)**

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

#### **Serotoninski sindrom**

Preporučuje se oprez kod istodobne primjene escitaloprama sa lijekovima koji imaju serotonergično djelovanje kao što su sumatriptan i ostali triptani, tramadol i triptofan.

Opisani su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma kod pacijenata koji su uzimali SSRI istovremeno 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.

#### **Kantarion**

Istovremena primjena SSRI-a i biljnih pripravaka koji sadržavaju kantarion (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencom neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.5.).

### **Simptomi ustezanja kod prekida liječenja**

Simptomi ustezanja kod prekida liječenja prilično su česti, naročito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8.). Praćenjem tokom kliničkih ispitivanja, uočeno je da se neželjena djelovanja vezana uz prekid liječenja javljaju kod približno 25% pacijenata liječenih escitalopramom i kod 15% pacijenata koji su primali placebo.

Rizik pojave simptoma ustezanja ovisi o više faktora, koji uključuju trajanje liječenja i visinu doze tokom liječenja, te brzinu i stepen smanjivanja doze. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), smetnje spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i smetnje vida. Navedeni simptomi su općenito blagi do umjereni, međutim kod nekih pacijenata mogu biti teškog intenziteta.

Obično se pojavljuju unutar prvih nekoliko dana po prekidu liječenja, međutim zabilježeni su i vrlo rijetki slučajevi pojave navedenih simptoma kod pacijenata koji su slučajno propustili svega jednu dozu.

U najvećem broju slučajeva ovi simptomi prolaze spontano i to obično unutar 2 sedmice, iako kod pojedinih pacijenata mogu biti i produženog trajanja (2-3 mjeseca ili više). Stoga se prilikom prekidanja liječenja escitalopramom preporučuje smanjivati dozu postepeno tokom nekoliko sedmica ili mjeseci, ovisno o potrebama pacijenta (vidi "Simptomi ustezanja vidljivi kod prekida liječenja", dio 4.2.).

### **Seksualna disfunkcija**

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) mogu uzrokovati simptome seksualne disfunkcije (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su slučajevi dugotrajne seksualne disfunkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prekidu terapije sa SSRI/SNRI.

### **Koronarna bolest srca**

Uslijed ograničenog kliničkog iskustva, oprez je potreban kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca (vidjeti dio 5.3).

### **Produženje QT intervala**

Utvrđeno je da escitalopram uzrokuje od doze ovisno produženje QT intervala. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi ventrikularne aritmije, uključujući i Torsade de Pointes, prije svega kod pacijenata ženskog spola, sa hipokalemijom i od ranije prisutnim produženim QT intervala ili drugim srčanim bolestima (vidjeti dio 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. i 5.1.).

Oprez je potreban kod pacijenata sa značajnom bradikardijom ili kod pacijenata sa nedavnim akutnim infarktom miokarda ili sa nekompenziranim zatajenjem srca.

Poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija i hipomagnezemija povećavaju rizik malignih aritmija, te ih je potrebno korigovati prije početka liječenja escitalopramom.

Potrebno je provesti EKG pregled prije početka liječenja pacijenta sa stabilnom srčanom bolešću.

Ukoliko se pojave znaci srčane aritmije tokom liječenja escitalopramom, liječenje je potrebno prekinuti i provesti EKG.

### **Glaukom zatvorenog ugla**

SSRI-i, uključujući i escitalopram, mogu uticati na veličinu zjenica, odnosno uzrokovati midrijazu. Ovaj efekat može potencijalno suziti očni ugao, što za rezultat ima povećanje očnog pritiska i glaukom zatvorenog ugla, posebno kod pacijenata sa predispozicijom za ovakva djelovanja. Stoga je potrebno s oprezom davati pacijentima koji imaju glaukom zatvorenog ugla ili ovo stanje imaju u anamnezi.

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

## Farmakodinamičke interakcije

### Kontraindicirane kombinacije

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

Opisani su slučajevi ozbiljnih reakcija kod pacijenata koji su istovremeno uzimali SSRI u kombinaciji sa neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), kao i kod pacijenata koji su netom prestali uzimati SSRI i započeli liječenje sa MAOI (vidjeti dio 4.3.). U nekim od ovih slučajeva pacijenti su razvili serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.8.).

Escitalopram je kontraindiciran u kombinaciji sa neselektivnim ireverzibilnim MAOI. Liječenje escitalopramom može se započeti tek 14 dana nakon prestanka uzimanja ireverzibilnih MAOI. Isto tako je, nakon prestanka uzimanja escitaloprama, potrebno učiniti pauzu od najmanje 7 dana prije početka uzimanja neselektivnog ireverzibilnog MAOI.

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

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

#### *Reverzibilni, neselektivni MAO inhibitor (linezolid)*

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor i ne smije ga se davati pacijentima koji se liječe escitalopramom. Ukoliko je navedena kombinacija neophodna, treba primjenjivati minimalne doze i to pod strogim kliničkim nadzorom pacijenta (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 sigurnim u istovremenoj primjeni sa racemičnim citalopramom.

#### *Produženje QT intervala*

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

### Kombinacije koje zahtijevaju oprez

#### *Serotonergički lijekovi*

Istovremena primjena sa serotonergičkim lijekovima (npr. tramadol, sumatriptan i ostali triptani) može također dovesti do pojave serotoninskog sindroma.

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

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

#### *Litij, triptofan*

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

#### *Kantarion*

Istovremena primjena SSRI-a i biljnih pripravaka koji sadržavaju kantarion (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencom neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.4.).

### *Krvarenje*

Istovremena primjena escitaloprama i oralnih antikoagulanasa može dovesti do promjene antikoagulacijskog učinka. Pacijenti koji uzimaju oralne antikoagulanse zahtijevaju pažljivu kontrolu koagulacijskih parametara na početku i nakon prekida uzimanja escitaloprama (vidjeti dio 4.4.). Istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs, od engl. „non-steroidal antiinflammatory drugs“) može povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.4.).

### *Alkohol*

Ne očekuju se ni farmakodinamičke niti farmakokinetičke interakcije između escitaloprama i alkohola. Međutim, kao i s ostalim psihotropnim lijekovima, kombinacija sa alkoholom nije preporučljiva.

### *Lijekovi koji induciraju hipokalemiju/hipomagnezemiju*

Neophodan je oprez pri istovremenoj primjeni sa lijekovima koji uzrokuju hipokalemiju/hipomagnezemiju, obzirom da takve kombinacije dovode do malignih aritmija (vidjeti dio 4.4.).

## **Farmakokinetičke interakcije**

### Uticaj ostalih lijekova na farmakokinetiku escitaloprama

Metabolizam escitaloprama najvećim je dijelom posredovan enzimom CYP2C19. Enzimi CYP3A4 i CYP2D6 također doprinose njegovom metabolizmu, iako u manjem obimu. Čini se da metabolizam glavnog metabolita S-DCT (demetilirani escitalopram) djelimično ide i preko CYP2D6.

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

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

Zbog toga se mora biti oprezan kod istovremene primjene escitaloprama sa inhibitorima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Na temelju iskustva pribavljenog praćenjem neželjenih djelovanja tokom istovremene primjene ovih lijekova, moguće je da će biti potrebno smanjiti dozu escitaloprama (vidjeti dio 4.4.).

### Uticaj escitaloprama na farmakokinetiku ostalih lijekova

Escitalopram je inhibitor enzima CYP2D6. Oprez je potreban pri istovremenoj primjeni escitaloprama sa lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju preko ovog enzima, i koji pri tome, imaju uzak terapijski indeks, npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kad se koristi u liječenju zatajenja srca) ili sa nekim lijekovima koji djeluju na CNS, 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.

Istovremena primjena sa 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 istovremenoj primjeni sa lijekovima koji se metaboliziraju preko CYP2C19.

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

### **Trudnoća**

Postoje samo ograničeni klinički podaci o izloženosti trudnica escitalopramu.

Toksikološka ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Esram ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako to nije neophodno i to tek nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi.

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

Kao posljedica majčinog uzimanja SSRI/SNRI-a (inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) tokom kasnog stadija trudnoće kod novorođenčeta je moguća pojava sljedećih simptoma: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilnost tjelesne temperature, poteškoće sa 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 ustezanja. U većini slučajeva ove komplikacije se pojavljuju neposredno ili vrlo brzo (< 24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju da upotreba SSRI-a u trudnoći, posebno u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije kod 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.

#### **Dojenje**

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

#### **Plodnost**

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

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Iako je utvrđeno da escitalopram ne utiče na intelektualne funkcije ili psihomotorne sposobnosti, svaki psihoaktivni lijek može promijeniti sposobnost procjenjivanja, odnosno vještine. Pacijente treba upozoriti da postoji mogućnost uticaja na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

#### **4.8. Neželjena djelovanja**

Neželjena djelovanja su najčešća tokom prve ili druge sedmice liječenja i obično se njihov intenzitet i učestalost smanjuju sa nastavkom liječenja.

##### Tabelarni popis neželjenih djelovanja

Neželjena djelovanja od ranije poznata za SSRI-e, kao i neželjena djelovanja prijavljena za escitalopram u placebo kontrolisanim kliničkim studijama, odnosno spontane prijave u post-marketingškom periodu, navedene su u nastavku prema organskim sistemima i učestalosti njihovog pojavljivanja.

Učestalost pojavljivanja je uzeta iz kliničkih studija i nije rađena korekcija prema placebo. Učestalost nuspojava je klasificirana kao: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $\leq 1/10000$ ), ili nije poznata (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

<b>Organski sistem</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjena djelovanja</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	nije poznata	trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	rijetko	anafilaktička reakcija
<b>Endokrini poremećaji</b>	nije poznato	neadekvatno izlučivanje ADH
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	često	smanjen apetit, povećan apetit, povećane tjelesne težine
	manje često	smanjenje tjelesne težine

	nije poznato	hiponatremija, anoreksija <sup>1</sup>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	često	anksioznost, nemir, abnormalni snovi, smanjen libido kod muškaraca i kod žena, anorgazmija kod žena
	manje često	škripanje zubima, agitacija, nervoza, panični napadi, stanje konfuzije
	rijetko	agresivnost, depersonalizacija, halucinacije
	nije poznato	manija, suicidalne ideje, suicidalno ponašanje <sup>2</sup>
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	vrlo često	glavobolja
	često	insomnija, somnolencija, omaglica, parestezija, tremor
	manje često	poremećaji čula okusa, poremećaji sna, sinkopa
	rijetko	serotoninski sindrom
	nije poznato	diskinezija, poremećaj kretnji, konvulzije, psihomotorni nemir/akatzija <sup>1</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	manje često	midrijaza, poremećaji vida
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	manje često	tinitus
<b>Srčani poremećaji</b>	manje često	tahikardija
	rijetko	bradikardija
	nije poznato	produljenje QT intervala u elektrokardiogramu, ventrikularne aritmije uključujući torsade de pointes
<b>Vaskularni poremećaji</b>	nije poznato	ortostatska hipotenzija
<b>Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma</b>	često	sinuzitis, zijevanje
	manje često	epistaksa
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	vrlo često	mučnina
	često	dijareja, konstipacija, povraćanje, suha usta
	manje često	gastrointestinalna krvarenja (uključujući rektalno krvarenje)
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	nije poznato	hepatitis, abnormalni rezultati ispitivanja funkcije jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	često	pojačano znojenje
	manje često	urtikarija, alopecija, osip, pruritus
	nije poznato	ekhimoze, angioedemi
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	često	artralgija, mialgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	nije poznato	retencija urina
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	često	muškarci: poremećaj ejakulacije, impotencija
	manje često	žene: metroragija, menoragija
	nije poznato	galaktoreja muškarci: prijavizam
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	često	umor, pireksija
	manje često	edemi

<sup>1</sup> Ova neželjena djelovanja prijavljena su za terapijsku skupinu SSRI-a.

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

#### Produženje QT intervala

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, uključujući i torsade de pointes, prije svega kod pacijenata ženskog spola, pacijenata sa hipokalemijom i od ranije prisutnim produženjem QT intervala ili drugim srčanim bolestima (vidjeti dio 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. i 5.1.).

#### Efekti vezani za terapijsku skupinu

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena kod pacijenata u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povećan rizik od preloma kostiju kod bolesnika koji primaju SSRI-e i tricikličke antidepressive (TCA). Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat.

#### Simptomi ustezanja kod prekida liječenja

Prekid liječenja lijekovima iz skupine SSRI-a i SNRI-a (naročito nagli) često dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), smetnje spavanja (uključujući insomniju (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 općenito blagi do umjereni i uglavnom se spontano povlače, međutim kod nekih pacijenata mogu biti teškog intenziteta i/ili produženog trajanja. Stoga se preporučuje postupno smanjivanje doze, kada prestane potreba daljnjeg liječenja escitalopramom (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

### **4.9. Predoziranje**

#### **Toksičnost**

Klinički podaci o predoziranju sa escitalopramom su ograničeni i u velikom broju slučajeva se radilo o istovremenom predoziranju drugim lijekovima. U većini slučajeva se radilo o blagim simptomima ili uopće nije bilo prijavljenih simptoma. Rijetki su fatalni slučajevi predoziranja sa escitalopramom kada se primjenjivao u monoterapiji; u većini slučajeva se radilo o predoziranju sa 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 centralni nervni sistem (u rasponu od omaglice, tremora i agitacije do rijetkih slučajeva serotoninskog sindroma, konvulzija i kome), probavni sistem (mučnina/povraćanje), kardiovaskularni sistem (hipotenzija, tahikardija, produljenje QT intervala i aritmija), te stanja poremećene ravnoteže elektrolita/tekućine (hipokalemija, hiponatremija).

#### **Liječenje**

Nema specifičnog antidota. Potrebno je osigurati dišni put i omogućiti odgovarajuću opskrbu kisikom kako bi očuvali respiratornu funkciju. Razmotriti potrebu ispiranja želuca i primjene aktivnoga uglja. Ispiranje želuca je to korisnije što je učinjeno ranije nakon oralne ingestije. Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih funkcija uz opće simptomatske potporne mjere.

U slučaju predoziranja kod pacijenata sa kongestivnim srčanim zatajivanjem/bradiaritmijama, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lijekove koji produžuju QT interval ili kod pacijenata sa promijenjenim metabolizmom npr. oštećenje jetre se savjetuje praćenje EKG.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antidepresivi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina  
ATC kod: N 06 AB 10

#### Mehanizam djelovanja

Escitalopram je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) sa visokim afinitetom za primarno vezno mjesto. Veže se također i za alosterično mjesto na transporteru serotonina, ali sa 1000 puta slabijim afinitetom.

Escitalopram uopće 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, muskarinske holinergične, benzodiazepinske i opioidne receptore.

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

#### Farmakodinamički učinci

U dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju EKG-a kod zdravih ispitanika, promjena u QT<sub>c</sub>-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 (vidi dio 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, placebo kontrolisane, kratkotrajne (8 sedmica) kliničke studije. U ispitivanju dugoročne prevencije relapsa bolesti randomizirana su 274 pacijenta koji su pokazali pozitivan odgovor na terapiju escitalopramom 10 ili 20 mg na dan u početnom, otvorenom dijelu studije koji je trajao 8 sedmica. Ti su pacijenti 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 sedmica. Vrijeme do pojave relapsa bolesti značajno je produženo u skupini koja je nastavila uzimati escitalopram u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo tokom tih 36 sedmica.

##### *Socijalni anksiozni poremećaj*

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

##### *Generalizirani anksiozni poremećaj*

U sve četiri placebo kontrolisane kliničke studije escitalopram u dozi od 10 i 20 mg na dan se pokazao učinkovit u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja.

Prema podacima objedinjenim iz tri slično dizajnirane studije koji su obuhvatali 421 pacijenta liječenog escitalopramom i 419 pacijenata liječenih placebom, pozitivan odgovor na terapiju pokazalo je 47,5% pacijenata liječenih escitalopramom, a u skupini koja je dobivala placebo pozitivan odgovor je zabilježen kod 28,9% pacijenata dok je remisija u skupini pacijenata na escitalopramu postignuta kod 37,1%, a u placebo skupini na 20,8% pacijenata. Stabilan pozitivan učinak uočen je nakon prve sedmice.

Održanje učinka escitaloprama 20 mg na dan dokazano je u randomiziranoj studiji praćenja učinka kroz 24 do 76 tjedana kod 373 pacijenata koji su pokazali pozitivan terapijski odgovor tokom početne otvorene faze studije u trajanju od 12 sedmica.

#### *Opsesivno-kompulzivni poremećaj*

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj kliničkoj studiji 20 mg escitaloprama na dan pokazalo se nadmoćnim nasuprot placebo obzirom na ukupan Y-BOCS rezultat nakon 12 sedmica. Nakon 24 sedmice su se i 10 mg i 20 mg escitaloprama na dan pokazali superiornijim u poređenju s placebom.

Prevenција relapsa je dokazana za dozu escitaloprama od 10 i od 20 mg na dan kod pacijenata koji su ušli u 24-sedmični randomizirani, dvostruko slijepi, placebo kontrolisani period studije, a koji su prethodno pokazali pozitivan odgovor na escitalopram tokom 16-sedmičnog otvorenog dijela studije.

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### **Apsorpcija**

Apsorpcija je gotovo potpuna i neovisna je o uzimanju hrane. (Prosječno vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (srednji  $T_{max}$ ) iznosi 4 sata nakon višekratnog doziranja).

Kao i kod racemičnog citaloprama, očekuje se da apsolutna biološka raspoloživost escitaloprama iznosi oko 80%.

### **Distribucija**

Volumen distribucije ( $V_{d,\beta}/F$ ) nakon oralne primjene 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 su farmakološki aktivne. Alternativno, može doći do oksidacije dušika čime nastaje N-oksid metabolit. Jednim dijelom se nepromijenjena aktivna supstanca i metaboliti izlučuju kao glukuronidi. Srednja vrijednost koncentracije demetiliranih metabolita nakon multiplog doziranja kreće se obično oko 28-31%, dok je srednja vrijednost koncentracije dvostruko demetiliranih metabolite < 5% koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama u demetilirani metabolit vrši se uglavnom preko CYP2C19. Moguć je određen doprinos enzima CYP3A4 i CYP2D6.

### **Izlučivanje**

Vrijeme poluizlučivanja ( $t_{1/2\beta}$ ) nakon višekratnog doziranja iznosi oko 30 sati, a oralni klirens plazme ( $Cl_{oral}$ ) iznosi oko 0,6 L/min. Glavni metaboliti imaju znatno duži poluživot. Pretpostavlja se da se escitalopram i njegovi glavni metaboliti izlučuju i jetrenim i bubrežnim putem, s tim da se najveći dio doze izluči urinom u obliku metabolita.

### **Linearnost**

Farmakokinetika escitaloprama je linearna. Dinamička ravnoteža koncentracije u plazmi postiže se otprilike unutar jedne sedmice. 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 pacijenti (> 65 godina)**

Čini se da se escitalopram sporije izlučuje kod starijih osoba u poređenju sa mladima. Sistemska izloženost (AUC) je za oko 50% veća kod starijih osoba nego kod mladih zdravih dobrovoljaca (vidjeti poglavlje 4.2.).

### **Smanjena funkcija jetre**

Kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (A i B po Child-Pughovim kriterijima) uočen je gotovo dvostruko duži poluživot escitaloprama u plazmi, a izloženost lijeku bila je oko 60% veća nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.).

### **Smanjena funkcija bubrega**

Kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom ( $CL_{cr}$  10-53 ml/min) je uočen duži poluživot racemičnog citaloprama i lagano povišenje izloženosti lijeku. Nije ispitivano kretanje koncentracija metabolita u plazmi kod ovih pacijenata, ali bi one mogle biti povećane (vidjeti dio 4.2.).

### **Polimorfizam**

Zamijećeno je da osobe spori metabolizatori na CYP2C19 imaju dvostruko veću koncentraciju escitaloprama u plazmi u odnosu na one koji su brzi metabolizatori. Nisu uočene značajnije promjene u izloženosti lijeku kod pacijenata koji su spori metabolizatori na CYP2D6 (vidjeti dio 4.2.).

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

Nisu provedena sva uobičajena neklinička istraživanja escitaloprama, budući da su zajedničke toksikokinetičke i toksikološke studije escitaloprama i citaloprama na štakorima pokazale sličan profil. 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 sedmica davanja toksičnih doza. Čini se da kardiotoksičnost prije korelira sa maksimalnim koncentracijama u plazmi, nego sa ukupnom sistemskom izloženošću lijeku (AUC). Maksimalne 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 nalazi su vjerojatno u vezi sa povećanim učinkom na biogene amine, tj. kao sekundarna posljedica primarnih farmakoloških učinaka, što rezultira hemodinamskim učincima (smanjivanjem koronarnog protoka) i ishemijskim. Potpuno tačan mehanizam kardiotoksičnosti međutim, nije poznat. Kliničko iskustvo sa citalopramom, kao i rezultati kliničkih ispitivanja sa escitalopramom, ne pokazuju da bi ti učinci bili od kliničke važnosti.

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

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

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

## **6. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

Kopovidon (Kollidon VA 64)

Laktoza monohidrat

Kukuruzni škrob

Mikrokristalna celuloza

Kroskarmeloza natrij

Magnezij stearat

#### Film obloga

Film oblažujući materijal br.1 (Sepifilm LP 770) se sastoji od:

Hipromeloza E464

Mikrokristalna celuloza

Stearinska kiselina (E570)

Anataza titanij dioksid (E171)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok trajanja**

3 godine.

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

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

## **6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja lijeka**

Lijek je pakovan u bijele neprovidne PVC/PE/PVDC-Al blistere koji sadrže po 14 film tableta.

Pakovanje od 28 film tableta sadrži 2 blistera po 14 film tableta (1 blister/14 tableta).

## **6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Svaki neiskorišten proizvod ili otpadni materijal treba odlagati u skladu sa lokalnim zakonima i procedurama prije odlaganja.

## **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

**NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.**

Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14

Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

## **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)**

**NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.**

Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299

81100 Düzce Türkiye

## **Naziv i adresa nositelja dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

**NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo**

Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Δ ESRAM, film tableta, 28 x 10 mg: 04-07.3-2-3526/20 od 03.01.2021.

Δ ESRAM, film tableta, 28 x 20 mg: 04-07.3-2-3527/20 od 03.01.2021.

## **9. Datum revizije teksta**

03/2021

