

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ FILEX 5 mg
Δ FILEX 10 mg
Δ FILEX 20 mg
film tableta
escitalopram

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

FILEX film tablete 5 mg

Svaka tableta sadrži 5 mg escitaloprama, u obliku escitalopram oksalata, kao aktivnu supstancu.

FILEX film tablete 10 mg

Svaka tableta sadrži 10 mg escitaloprama, u obliku escitalopram oksalata, kao aktivnu supstancu.

FILEX film tablete 20 mg

Svaka tableta sadrži 20 mg escitaloprama, u obliku escitalopram oksalata, kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje velikih depresivnih epizoda
- Liječenje paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije
- Liječenje socijalnog anksioznog poremećaja (socijalna fobija)
- Liječenje generalizovanog anksioznog poremećaja.
- Liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Neškodljivost dnevnih doza iznad 20 mg nije potvrđena.

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

Velike depresivne epizode

Uobičajena doza je 10 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati do maksimalno 20 mg na dan. Obično su potrebna 2 do 4 sedmice do postizanja 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 s dozom od 5 mg tokom prve sedmice, a zatim povisiti dozu na 10 mg na dan. Doza se može dodatno povisiti do najviše 20 mg na dan, ovisno o odgovoru bolesnika na terapiju.

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

Socijalni anksiozni poremećaj

Uobičajena doza je 10 mg jedanput na dan. Obično je potrebno 2 do 4 sedmice kako bi došlo do povlačenja simptoma. Doza se zatim može, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, smanjiti na 5 mg ili povećati do najviše 20 mg na dan.

Socijalni anksiozni poremećaj je bolest hroničnoga toka i za stabilizaciju odgovora preporučuje se liječenje od 12 sedmica. Dugotrajno liječenje osoba koje odgovaraju na terapiju ispitalo se u trajanju od 6 mjeseci i može se razmotriti u pojedinog bolesnika kao prevencija relapsa; korist od liječenja potrebno je provjeravati u redovitim razmacima.

Socijalni anksiozni poremećaj je vrlo dobro definiran dijagnostički termin za jedan poseban poremećaj kojeg se ne smije miješati s pretjeranom stidljivošću. Farmakoterapija je indicirana samo u slučajevima kad

poremećaj značajno utiče na profesionalne i društvene aktivnosti.

Nije se uspoređivao ovaj način liječenja s kognitivno bihevioralnom terapijom. Farmakoterapija je dio ukupne strategije liječenja.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Početna doza je 10 mg jednom na dan. Ovisno o individualnom odgovoru pacijenta dozu je moguće povećati do maksimalno 20 mg na dan. Produženo liječenje kod pacijenata koji su primali 20 mg na dan i koji su pokazali pozitivan odgovor na liječenje praćeno je tokom najmanje 6 mjeseci. Pozitivne efekte liječenja i visinu doze potrebno je ponovo razmatrati u redovnim vremenskim intervalima (pogledati dio 5.1).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

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

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

Pozitivne učinke liječenja i visinu doze potrebno je ponovo procijeniti u redovnim vremenskim razmacima (vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici (> 65 godina)

Početna doza je 5 mg jednom dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru pacijenta, doza se može povećati na maksimalno 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2.).

Učinkovitost escitaloprama u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja nije ispitana kod starijih bolesnika.

Djeca i adolescenti (<18 godina)

Escitalopram nije preporučeno davati djeci i adolescentima do 18 godina (vidjeti dio 4.4).

Smanjena bubrežna funkcija

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Oprez se preporučuje kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr manji od 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Smanjena jetrena funkcija

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

Osobe spori metabolizatori enzimom CYP2C19

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

Simptomi sustezanja vidljivi kod prekidanja liječenja

Mora se izbjegavati naglo prekidanje liječenja. Kada se prekida liječenje escitalopramom, dozu treba postupno smanjivati tokom najmanje jedne ili dvije sedmice kako bi se smanjio rizik pojave simptoma sustezanja (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Ukoliko se prilikom smanjivanja doze ili nakon prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, potrebno je razmotriti vraćanje prethodne doze. Zatim liječnik može nastaviti sa smanjenjem doze, ali znatno postepeno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na escitalopram ili neku od pomoćnih tvari.
- Kontraindicirano je istovremeno liječenje s *neselektivnim, ireverzibilnim* inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima), zbog rizika nastanka serotoninskog sindroma s agitacijom, tremorom, hipertermijom itd. (vidjeti dio 4.5).
- Kontraindicirana je kombinacija escitaloprama s *reverzibilnim* MAO-A inhibitorima (npr. moklobemidom) ili s *reverzibilnim neselektivnim* MAO-inhibitorom linezolidom, zbog rizika nastanka serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.5).

- Escitalopram je kontraindikovan kod pacijenata s poznatim produženim QT intervalom ili urođenim sindromom dugog QT intervala.
- Primjena escitaloprama zajedno sa lijekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval je kontraindikovana (pogledati dio 4.5).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Niže navedena posebna upozorenja i mjere opreza odnose se na cijelu terapijsku skupinu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS).

Primjena kod djece i adolescenata u dobi do 18 godina

Escitalopram se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata do 18 godina. 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 eventualnu pojavu suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o neškodljivosti dugotrajne primjene kod djece i adolescenata u pogledu rasta i razvoja te sazrijevanja njihovih kognitivnih funkcija i ponašanja.

Paradoksalna anksioznost

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

Napadi

Liječenje escitalopramom je potrebno prekinuti ako bolesnik prvi put dobije napadaje ili ako napadi postanu učestaliji (u bolesnika s postojećom dijagnozom epilepsije). SIPPS-e treba izbjegavati kod bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pomno nadzirati.

Manija

SIPPS-e treba davati oprezno bolesnicima koji u svojoj povijesti bolesti imaju podatke o maniji/hipomaniji. SIPPS-e treba prestati davati ukoliko bolesnik ulazi u maničnu fazu.

Dijabetes

Kod bolesnika sa dijabetesom, liječenje SIPPS 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 s češćom pojavom suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Budući da do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko sedmica liječenja pa i duže, bolesnike treba pomno nadzirati sve dok ne nastupi poboljšanje. Kliničko iskustvo uopšteno pokazuje da je moguć povećan rizik suicida tokom ranih faza oporavka.

Ostali psihijatrijski poremećaji koji se liječe escitalopramom mogu također biti povezani s povećanim rizikom događaja povezanih sa suicidom. Osim toga, ti poremećaji mogu biti i komorbiditet velikog depresivnog poremećaja. Stoga je liječenju bolesnika s ostalim psihijatrijskim poremećajima potrebno posvetiti istu pozornost kao i liječenju onih s velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da su bolesnici koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili bolesnici koji prije početka liječenja u većoj mjeri iskazuju suicidalne ideje više izloženi opasnosti pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida pa ih tokom liječenja treba pomno nadzirati. Meta analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva kod odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je da kod bolesnika mlađih od 25 godina, postoji veći rizik suicidalnog ponašanja pri upotrebi antidepresiva nego pri upotrebi placeba.

Pažljiv nadzor bolesnika, naročito onih s visokim rizikom, potreban je tokom liječenja, a posebno na početku terapije te nakon promjena doze. Bolesnike (i one koji o njima brinu) treba upozoriti na važnost praćenja pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli te neobičnih promjena u ponašanju i o potrebi traženja liječničkog savjeta odmah po pojavi navedenih simptoma.

Akatizija/psihomotorna uznemirenost

Davanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i selektivnih inhibitora ponovne pohrane noradrenalina može biti povezano s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnom nelagodnom ili opterećujućim nemirnom nogu i potrebom za kretanjem, često udruženom s nemogućnošću mirnog sjedenja odnosno stajanja. Najčešće se pojavljuje u prvih nekoliko sedmica liječenja. Kod bolesnika koji razvijaju te simptome povećanje doze može biti štetno.

Hiponatrijemija

Tokom liječenja lijekovima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina uočeni su rijetki slučajevi hiponatrijemije, vjerojatno uzrokovani neodgovarajućim lučenjem antidiuretskog hormona (SIADH). Simptomi se uopšteno povlače po prestanku liječenja. Nužan je oprez kod bolesnika s povećanim rizikom, poput starijih osoba, osoba s cirozom jetre i osoba koje istovremeno uzimaju druge lijekove koji uzrokuju hiponatrijemiju.

Krvarenje

Postoje izvješća o kožnim krvarenjima, u vidu ekhimoza i purpura, tokom primjene SIPPS-a. Stoga se preporučuje oprez kod bolesnika koji uzimaju ove lijekove, osobito 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 bolesnika sklonih krvarenjima.

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

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

Serotoninski sindrom

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

Opisani su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma kod bolesnika koji su uzimali SIPPS 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 SIPPS-a i serotonergičkih lijekova te započeti simptomatsko liječenje.

Također, istovremena primjena escitaloprama kao selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i buprenorfina može dovesti do serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.5.).

Kantarion

Istovremena primjena SIPPS-a i biljnih pripravaka koji sadržavaju kantarion (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencijom nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Simptomi sustezanja kod prekida liječenja

Simptomi sustezanja kod prekida liječenja prilično su česti, posebno ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8). Tokom kliničkih ispitivanja, uočeno je da se nuspojave vezane uz prekid liječenja javljaju u približno 25% bolesnika liječenih escitalopramom i u 15% bolesnika koji su primali placebo.

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

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

U najvećem broju slučajeva ovi simptomi prolaze spontano i to obično unutar 2 sedmice, iako kod pojedinih bolesnika 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 bolesnika (vidi "Simptomi sustezanja vidljivi kod prekidanja liječenja", dio 4.2).

Koronarna bolest srca

Zbog ograničenoga kliničkog iskustva, savjetuje se oprez kod bolesnika s koronarnom bolesti srca

(vidjeti dio 5.3).

Produženje QT intervala

Escitalopram može da dovede do dozno zavisnog produženja QT intervala. Slučajevi produženja QT intervala i ventrikularne aritmije uključujući Torsades de Pointes su bili zabilježeni tokom post-marketingškog perioda, naročito kod žena, uz hipokalijemiju, prethodno prisutno produženje QT intervala ili druge bolesti srca (vidjeti dijelove 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. i 5.1.).

Escitalopram treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa značajnom bradikardijom, kod pacijenata s nedavno preležanim infarktom miokarda ili nekompensiranim zatajenjem srca.

Poremećaji elektrolita kao što su hipokalijemija ili hipomagnezijemija, povećavaju rizik od nastanka malignih aritmija te ih je potrebno korigovati prije početka liječenja escitalopramom.

Kod pacijenata sa stabilnom bolešću srca, prije početka liječenja escitalopramom potrebno je napraviti EKG.

U slučaju pojave srčanih aritmija tokom liječenja escitalopramom, potrebno je prekinuti dalje uzimanje lijeka i napraviti EKG.

Glaukom uskog ugla

SSRI, uključujući escitalopram, mogu imati efekat na veličinu pupile, što rezultira midrijazom. Taj midrijatički efekat može suziti očni ugao što dovodi do povećanog intraokularnog pritiska i glaukoma zatvorenog ugla, naročito kod predisponiranih pacijenata. Zbog toga escitalopram treba upotrebljavati s oprezom kod pacijenata s glaukomom zatvorenog ugla ilis glaukomom u anamnezi.

Poremećaj seksualne funkcije

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

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

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Farmakodinamičke interakcije

Kontraindicirane kombinacije:

Ireverzibilni neselektivni MAO inhibitori

Opisani su slučajevi ozbiljnih reakcija kod bolesnika koji su istovremeno uzimali SIPPS u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO inhibitori) kao i kod bolesnika koji su nedavno prestali uzimati SIPPS i započeli liječenje s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3). U nekim od ovih slučajeva bolesnici su razvili serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim MAO inhibitorima.

Liječenje escitalopramom može se započeti tek 14 dana nakon prestanka uzimanja ireverzibilnih MAO inhibitora. Isto tako je, nakon prestanka uzimanja escitaloprama, potrebno učiniti pauzu od najmanje 7 dana prije početka uzimanja neselektivnog ireverzibilnog MAO inhibitora.

Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitori (moklobemid)

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

Reverzibilni, neselektivni MAO inhibitor (linezolid)

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

Ireverzibilni, selektivni MAO-B inhibitor (selegilin)

Kombinacija sa selegilinom (ireverzibilni MAO-B inhibitor) zahtijeva pojačan oprez zbog mogućeg

razvoja serotoninskog sindroma. Doze selegilina do 10 mg na dan pokazale su se sigurnima u istovremenoj primjeni s racemičnim citalopramom.

QT prolongacija

Nisu provedena farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja primjene escitaloprama u kombinaciji s drugim lijekovima koji produžavaju QT interval. Aditivni efekat escitaloprama na lijekove koji mogu produžiti QT interval ne može biti isključen. Antiaritmiци klase IA i III, antipsihotici (npr. Derivati fenotiazina, pimozida, haloperidol), triciklični antidepresivi, neki antimikrobni lijekovi (npr. Sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, antimalarici, posebno halofantrin), antihistaminici (astemizol, mizolastin) su kontraindikovani.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez:

Serotonergični lijekovi

Istovremena primjena sa serotonergičkim lijekovima (npr. tramadol, sumatriptan i ostali triptani), kao i s buprenorfinom, može također dovesti do pojave serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji snižavaju prag nastupa napada

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

Litij, triptofan

Prijavljeni su slučajevi pojačanog učinka pri istovremenoj primjeni SIPPS-a s litijem ili triptofanom pa stoga i njihova istovremena primjena zahtjeva dodatni oprez.

Kantarion

Istovremena primjena SIPPS-a i biljnih pripravaka koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencijom nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

Krvarenje

Istovremena primjena escitaloprama i oralnih antikoagulansa može dovesti do promjene antikoagulacijskog učinka. Bolesnici koji uzimaju oralne antikoagulanse zahtijevaju češću kontrolu koagulacijskih parametara na početku i nakon prekida uzimanja escitaloprama (vidjeti dio 4.4.). Istovremena upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) 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 s alkoholom nije preporučljiva.

Lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju/hipomagnezijemiju

Kod istovremene upotrebe lijekova koji uzrokuju hipokalijemiju/hipomagnezijemiju opravdan je oprez, budući da ova stanja povećavaju rizik malignih aritmija (pogledati 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 opsegu. Čini se da metabolizam glavnog metabolita S-DCT (demetilirani escitalopram) djelomično ide i preko CYP2D6.

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

Istovremena primjena escitaloprama s cimetidinom 400 mg dva puta dnevno (umjereno snažan općeniti inhibitor enzima) imala je za posljedicu umjereno (približno 70%) povećanje koncentracije escitaloprama u plazmi. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni escitaloprama i cimetidina. Dozu escitaloprama po potrebi treba prilagoditi.

Zbog toga je potreban oprez kod istovremene primjene escitaloprama s inhibitorima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lanzoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Smanjenje doze escitaloprama se može uvesti na temelju praćenja nuspojava tokom istovremene primjene ovih lijekova (vidjeti dio 4.4.).

Uticaj escitaloprama na farmakokinetiku ostalih lijekova

Escitalopram je inhibitor enzima CYP2D6. Oprez je potreban pri istovremenoj primjeni escitaloprama s lijekovima čiji metabolizam je uglavnom posredovan ovim enzimom i koji pri tom, imaju uzak terapijski indeks npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kad se koristi u liječenju zatajenja srca) ili s nekim lijekovima koji djeluju na CNS, a čiji metabolizam je posredovan CYP2D6, kao npr. antidepressivi poput dezipramina, klomipramina i nortriptilina ili antipsihotici, poput risperidona, tiordazina i haloperidola. Može biti potrebno prilagođavanje doze. Istovremena primjena s dezipraminom ili metoprololom dovela je u oba slučaja do dvostrukog povećanja koncentracije u plazmi ova dva supstrata enzima CYP2D6.

In vitro istraživanja su pokazala da escitalopram također može uzrokovati i blagu inhibiciju CYP2C19. Stoga je preporučljiv oprez i pri istovremenoj primjeni s lijekovima čiji metabolizam je posredovan enzimom CYP2C19.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Postoje samo ograničeni klinički podaci o izloženosti trudnica escitalopramu.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Escitalopram ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim ako nije nužno potreban i to tek nakon pomne procjene omjera rizika i koristi.

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

Kao posljedica majčinog uzimanja SIPPS-a/IPPSN-a (inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) tokom kasnog stadija trudnoće kod novorođenčeta je moguća pojava slijedećih simptoma: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilnost tjelesne temperature, poteškoće sa sisanjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertoničnost, hipotoničnost, hiperrefleksija, tremor, razdražljivost, iritabilnost, letargija, neprekidni plač, somnolencija i poteškoće sa spavanjem.

Navedeni simptomi mogu ukazivati ili na serotonergične učinke ili na simptome sustezanja. U većini slučajeva ove komplikacije se pojavljuju neposredno ili vrlo brzo (< 24 sati) nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju na to da primjena SSRI u trudnoći, osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta (PPHN). Opaženi rizik iznosio je približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji dogodi se 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

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

Dojenje

Očekuje se izlučivanje escitaloprama u majčino mlijeko.

Stoga nije preporučljivo dojiti tokom liječenja escitalopramom.

Plodnost

Podaci koji se odnose na životinje pokazuju da citalopram može uticati na kvalitetu spermija (pogledati dio 5.3). Izvještaji o slučajevima sa SSRI kod čovjeka pokazuju da je efekat na kvalitetu spermija reverzibilan. Do sada nije primijećeno djelovanje na humanifertilitet.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti te se prilikom korištenja takvog lijeka zahtjeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Nuspojave su najčešće tokom prve ili druge sedmice liječenja i obično se njihov intenzitet i

učestalost smanjuju s nastavkom liječenja.

Nuspojave od ranije poznate za SIPPS-e, kao i nuspojave prijavljene za escitalopram u placebo kontrolisanim kliničkim studijama, odnosno spontane prijave u post-marketinškom 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 definirana 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 ($< 1/10000$) ili nepoznate (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Organski sistemi	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvnog i limfnog sustava	nepoznata	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	rijetka	anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	nepoznata	Neadekvatna sekrecija ADH
Poremećaji metabolizma i prehrane	česta	smanjenje apetita, povećanje apetita, povećanje težine
	manje česta	smanjenje težine
	nepoznata	hiponatrijemija, anoreksija ¹
Psihijatrijski poremećaji	česta	anksioznost, nemir, nenormalni snovi žene i muškarci: smanjen libido žene: anorgazmija
	manje česta	škripanje zubima, agitacija, nervoza, napadaji panike, konfuzno stanje
	rijetka	agresija, depersonalizacija, halucinacije
	nepoznata	manija, suicidalne ideje, suicidalno ponašanje ²
Poremećaji živčanog sistema	Vrlo česta	glavobolja
	česta	nesanica, somnolencija, omaglica, parastezije, tremor
	manje česta	poremećaj okusa, poremećaj spavanja, sinkopa
	rijetka	serotoninski sindrom
	nepoznata	diskinezija, poremećaji kretnji, konvulzije, ataksija/psihomotorni nemir ¹
Poremećaji oka	manje česta	midrijaza, poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta	manje česta	Tinitus
Srčani poremećaji	manje česta	tahikardija
	rijetka	bradikardija
	nepoznata	Produžavanje QTinterval u elektrokardiogramu, Ventrikularna aritmija, uključujući Torsade de Pointes
Krvožilni poremećaji	nepoznata	ortostatksa hipotenzija
Poremećaji dišnog puta, prsišta i sredoprsja	česta	sinitus, zijevanje
	manje česta	Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo česta	Mučnina
	česta	proljevanje, konstipacija, povraćanje, suhoća usta
	manje česta	gastrointestinalna krvarenja (uključujući rektalno krvarenje)
Poremećaji jetre i žuči	nepoznata	hepatitis, neuredni nalazi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	česta	pojačano znojenje
	manje česta	urtikarije, alopecija, osip, svrbež
	nepoznata	ekhimoze, angioedemi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	česta	artralgija, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nepoznata	retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	česta	muškarci: poremećaji ejakulacije, impotencija
	manje česta	žena: metroragija, menoragija
	nepoznata	galaktoreja, postpartalno krvarenje ³ muškarci: prijavizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	česta	umor, pireksija
	manje česta	edem

¹sljedeće nuspojave su prijavljene za terapijsku skupinu SSRI: psihomotorni nemir/akatzija (pogledati dio 4.4) i anoreksija.

²tokom liječenja escitalopramom ili ubrzo nakon prekida liječenja prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja (vidjeti dio 4.4)

³ Ovaj događaj je prijavljen za terapijsku grupu SSRI/NARI (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Produžavanje QT-intervalu

Slučajevi produžavanja QT-intervalu i ventrikularne aritmije, uključujući Torsade de Pointes, prijavljivi su za vrijeme postmarketinškog perioda, pretežno kod pacijenata ženskog roda, s hipokalijemijom ili s preegzistentnim produženjem QT-intervalu ili drugim srčanim bolestima (pogledati dijelove 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Učinci povezani s ovom klasom lijekova

Epidemiološka ispitivanja, provedena uglavnom u bolesnika u dobi od 50 ili više godina, pokazuju povećan rizik od lomova kostiju u bolesnika koji primaju SSRI i TCA. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat.

Simptomi sustezanja kod prekida liječenja

Prekid liječenja lijekovima iz skupine SIPPS-a i IPPSN-a (osobito nagli) često dovodi do simptoma sustezanja. Najčešće prijavljeni simptomi sustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), smetnje spavanja (uključujući nesanicu i intenzivno sanjanje), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, smetenost, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i smetnje vida. Navedeni simptomi su uopšteno blagi do umjereni i uglavnom se spontano povlače, međutim kod nekih bolesnika mogu biti ozbiljnijeg intenziteta i/ili produženog trajanja. Stoga se preporučuje postupno smanjenje doze, kada prestane potreba daljnjeg liječenja escitalopramom (vidjeti dijelove 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 bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti: • posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Klinički podaci o predoziranju s escitalopramom su ograničeni i u velikom broju slučajeva se radilo o istovremenom predoziranju drugim lijekovima. U većini slučajeva radilo se o blagim simptomima ili uopšte nije bilo prijavljenih simptoma. Rijetki su fatalni slučajevi predoziranja sa samim escitalopramom; u većini slučajeva se radilo o predoziranju s popratnim lijekovima. Zabilježeno je uzimanje samog escitaloprama u dozi od 400 mg i od 800 mg bez ikakvih ozbiljnijih simptoma.

Simptomi

Simptomi predoziranja escitalopramom uglavnom se odnose na simptome od strane srednjeg živčanog sistema (u rasponu od omaglice, tremora i agitacije do rijetkih slučajeva serotoninškog sindroma, konvulzija i kome), gastrointestinalnog sistema (mučnina/ povraćanje) i kardiovaskularnog sistema (hipotenzija, tahikardija, QT produljenje 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 ugljena. Ispiranje želuca bi trebalo provesti što je prije moguće nakon oralne ingestije. Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih funkcija uz opće simptomatske potporne mjere.

U slučaju predoziranja pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca/bradiaritmijom, pacijenta koji istovremeno uzimaju lijekove koji produžavaju QT interval ili kod pacijenata s promijenjenim metabolizmom (npr. oštećenjem funkcije jetre) preporučuje se praćenje EKG-om.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

ATC: N06AB10

Mehanizam djelovanja

Escitalopram je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) s visokim afinitetom za primarno vezno mjesto. Veže se takođe i za alosterično mjesto na transporteru serotonina, ali s 1000 puta slabijim afinitetom. Escitalopram uopće nema ili ima vrlo slab afinitet za brojne ostale receptore, uključujući: 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminske D₁ i D₂ receptore, α ₁-, α ₂-, β -adrenoreceptore, histaminske H₁ receptore, muskarinske kolinergične, benzodiazepinske i opioidne receptore. Inhibicija ponovne pohrane 5-HT jedini je vjerojatni mehanizam djelovanja koji objašnjava farmakološke i kliničke učinke escitaloprama.

Farmakodinamički efekti

U dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju EKG-a na zdravim osobama, promjena od bazične vrijednosti u QTc (Fridericia korekcija) bila je 4,3 ms (90 % IP: 2,2, 6,4) kod doze 10 mg/dan i 10,7 ms (90 % IP: 8,6, 12,8) kod supraterepeutske doze 30 mg/dan (pogledati dijelove 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Klinička djelotvornost

Velike depresivne epizode

Djelotvornost escitaloprama u akutnom liječenju velikih depresivnih epizoda dokazana je u tri od četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolisane, kratkotrajne (8 sedmica) kliničke studije. U ispitivanju dugoročne prevencije relapsa bolesti randomizirana su 274 bolesnika koji su pokazali pozitivan odgovor na terapiju escitalopramom u dozi od 10 ili 20 mg na dan u početnom, otvorenom dijelu studije koji je trajao 8 sedmica. Ti su bolesnici randomizirani u dvije skupine: jedna je nastavila liječenje escitalopramom u istoj dozi, a druga skupina je dobivala placebo i to kroz period od najviše 36 sedmica. Vrijeme do pojave relapsa bolesti značajno je produženo u skupini koja je nastavila uzimati escitalopram u usporedbi s bolesnicima 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. Tijekom 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 pokazao se djelotvoran u liječenju generalizovanog anksioznog poremećaja. Prema podacima objedinjenim iz tri slično dizajnirane studije koji su obuhvaćali 421 pacijenta liječenog escitalopramom i 419 pacijenata liječenih placebo, pozitivan odgovor na terapiju pokazalo je 47,5% pacijenata liječenih escitalopramom, a u grupi koja je dobivala placebo pozitivan odgovor je zabilježen kod 28,9% pacijenta dok je remisija u grupi pacijenata na escitalopramu postignuta kod 37,1%, a u placebo grupi kod 20,8% pacijenata. Stabilan pozitivni efekat uočen je nakon prve sedmice.

Održavanje efekta escitaloprama 20 mg na dan dokazano je u randomizovanoj studiji praćenja efekta kroz 24 do 76 sedmica 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 naspram placebo s obzirom na ukupan Y-BOCS rezultat nakon 12 sedmica. Nakon 24 sedmice escitalopram u obje doze, od 10 mg i 20 mg na dan, se pokazao superiornijim u usporedbi s placebo. Prevencija relapsa je dokazana za escitalopram u dozi od 10 mg i od 20 mg na dan kod bolesnika koji su ušli u 24-sedmični randomizirani, dvostruko slijepi, placebo kontrolirani period studije, a koji su prethodno pokazali pozitivan odgovor na escitalopram tokom 16-sedmičnog otvorenog dijela studije.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

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

Raspodjela

Prividni volumen raspodjele ($V_d, \beta/F$) nakon peroralne 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 grupe su farmakološki aktivne. Alternativno, može doći do oksidacije azota čime nastaje N-oksid metabolit. Nepromijenjena aktivna supstanca i metaboliti djelomično se izlučuju kao glukuronidi. Kod višekratnog doziranja, prosječna koncentracija demetiliranih metabolita kreće se obično oko 28 do 31% dok je prosječna koncentracija dvostruko demetiliranih metabolita manja od 5% koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama u demetilirani metabolit posredovana je uglavnom enzimom CYP2C19. Moguće je određen doprinos enzima CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2\beta}$) nakon višekratnog doziranja iznosi oko 30 sati, a oralni klirens plazme iznosi oko 0,6 l/min. Glavni metaboliti imaju znatno duži poluživot. Pretpostavlja se da se escitalopram i njegovi glavni metaboliti eliminiraju putem jetre i bubrega, s time da se najveći dio doze izluči urinom u obliku metabolita.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika escitaloprama je linearna. Stanje dinamičke ravnoteže 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 bolesnici (> 65 godina)

Čini se da se escitalopram sporije eliminira u starijih osoba u usporedbi s mladima. Sistemska izloženost (AUC) je za oko 50% veća kod starijih osoba nego kod mladih zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.2).

Smanjena funkcija jetre

Kod bolesnika s 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 bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

Smanjena funkcija bubrega

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

Polimorfizam

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

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

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 zatajenje, nakon nekoliko sedmica primjenjivanja toksičnih doza. Čini se da kardiotoksičnost prije korelira s vršnim koncentracijama u plazmi nego s ukupnom sistemskom izloženošću lijeku (AUC). Vršne koncentracije u plazmi koje nisu pokazivale taj učinak bile su 8 puta veće od onih u kliničkoj primjeni, dok je AUC escitaloprama bio samo 3 do 4 puta

veći od onog postignutog u kliničkoj primjeni. Za citalopram, vrijednosti AUC za S-enantiomer bile su 6 do 7 puta veće od onih postignutih u kliničkoj primjeni. Ovi rezultati su vjerovatno u vezi s povećanim učinkom na biogene amine, tj. kao sekundarna posljedica primarnih farmakoloških učinaka, što rezultira hemodinamskim učincima (smanjivanjem koronarnog protoka) i ishemijom.

Potpuno tačan mehanizam kardiotoksičnosti međutim, nije poznat. Kliničko iskustvo s citalopramom, kao i rezultati kliničkih pokusa s escitalopramom, ne pokazuju da bi ti učinci bili od kliničke važnosti.

U nekim tkivima, primjerice plućima, epididimisu i jetri, je zamijećen povećan sadržaj fosfolipida nakon dužeg 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 primijećeno je kod primjene 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 iz ispitivanja na životinjama su pokazali da citalopram izaziva smanjenje indeksa plodnosti indeksa trudnoće, smanjenje broja implantacija i pojavu abnormalnih spermija pri izlaganju znatno većem od izlaganja ljudi.

Ne postoje podaci iz ispitivanja na životinjama za escitalopram vezani uz navedene pojave.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

FILEX 5 mg

mikrokristalna celuloza, kroskarmeloza natrij, koloidni bezvodni silicijum dioksid, magnezij stearat Film: hipromeloza, polietilen glikol, titanijum dioksid, talk, purificirana voda.

FILEX 10 mg

mikrokristalna celuloza, kroskarmeloza natrij, koloidni bezvodni silicijum dioksid, magnezij stearat Film: hipromeloza, polietilen glikol, titanijum dioksid, talk, purificirana voda.

FILEX 20 mg

mikrokristalna celuloza, kroskarmeloza natrij, koloidni bezvodni silicijum dioksid, magnezij stearat Film: hipromeloza, polietilen glikol, titanijum dioksid, talk, purificirana voda.

6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

FILEX 5 mg film tablete

2 godine.

FILEX 10 mg film tablete

3 godine.

FILEX 20 mg film tablete

2 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

FILEX film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece! Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija sa 30 tableta (3x10) od 5 mg escitaloprama u blister pakovanju.

Kutija sa 30 tableta (3x10) od 10 mg escitaloprama u blister pakovanju.

Kutija sa 30 tableta (3x10) od 20 mg escitaloprama u blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Δ Filex, 30 x 5 mg, film tableta. 04-07.3-2-2316/23 od 29.03.2024.

Δ Filex, 30 x 10 mg, film tableta. 04-07.3-2-2350/23 od 29.03.2024.

Δ Filex, 30 x 20 mg, film tableta. 04-07.3-2-2351/23 od 29.03.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

29.03.2024.