

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

CITRAM 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg escitaloprama u obliku escitalopramoksalata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta, promjera otprilike 7,4 mm, s razdjelnom crtom koja razdvaja oznake „11“ i „36“ na jednoj strani i oznakom „10“ s druge strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje velikih depresivnih epizoda.

Liječenje paničnog poremećaja s ili bez agorafobije.

Liječenje socijalnog anksioznog poremećaja (socijalne fobije).

Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja.

Liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### **Doziranje**

Sigurnost primjene dnevnih doza većih od 20 mg nije utvrđena.

##### Velike depresivne epizode

Uobičajena doza iznosi 10 mg jedanput dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati do najviše 20 mg dnevno.

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

##### Panični poremećaj s ili bez agorafobije

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

Maksimalan učinak se postiže nakon tri mjeseca primjene. Liječenje traje nekoliko mjeseci.

#### Socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija)

Uobičajena doza je 10 mg jedanput dnevno. Obično je potrebno 2-4 tjedna do povlačenja simptoma. Nakon toga se doza može, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, smanjiti na 5 mg ili povećati do najviše 20 mg dnevno.

Socijalni anksiozni poremećaj je bolest kroničnog tijeka, stoga se preporučuje provođenje liječenja tijekom 12 tjedana kako bi se stabiliziralo stanje bolesnika.

Ispitivana je i dugotrajna primjena lijeka tijekom 6 mjeseci u bolesnika s pozitivnim terapijskim odgovorom. Produljenu primjenu lijeka u svrhu sprječavanja relapsa je potrebno razmatrati individualno, za svakog pojedinog bolesnika te je neophodno redovito evaluirati pozitivne učinke liječenja.

Socijalni anksiozni poremećaj je dobro definiran dijagnostički termin za specifični poremećaj koji se ne smije miješati s prekomjernom stidljivošću. Farmakoterapija je indicirana jedino ako poremećaj značajno utječe na profesionalne i društvene aktivnosti.

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

#### Generalizirani anksiozni poremećaj

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

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

#### Opsesivno-kompulzivni poremećaj

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

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

Pozitivne učinke liječenja i dozu je potrebno ponovno evaluirati u redovitim vremenskim razmacima (vidjeti dio 5.1.).

#### Stariji bolesnici (> 65 godina)

Početna doza iznosi 5 mg jedanput dnevno. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati do 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2.).

Djelotvornost escitaloprama u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja nije bila ispitivana u starijih bolesnika.

#### Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

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

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se početna doza od 5 mg dnevno tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se

može povećati do 10 mg dnevno. Potreban je oprez i pažljivo titriranje doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.).

#### Osobe sa sporim metabolizmom putem CYP2C19

Bolesnicima kod kojih je usporen metabolizam putem CYP2C19 preporučuje se početna doza od 5 mg escitaloprama dnevno tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati do 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.2.).

#### Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja

Mora se izbjegavati nagli prekid liječenja. Dozu escitaloprama potrebno je postupno snižavati tijekom jednog do dva tjedna kako bi se izbjegla pojava simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se nakon sniženja doze ili prekida liječenja pojave teški simptomi ustezanja, potrebno je razmotriti vraćanje na prethodnu dozu. Nakon toga se doza može nastaviti postupno snižavati, ali uz povećan oprez.

#### **Način primjene**

Citram se uzima peroralno jedanput dnevno i može se uzimati s ili bez hrane.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- istodobna primjena *neselektivnih, ireverzibilnih* inhibitora monoaminooksidaze (MAO-inhibitora) zbog rizika od razvoja serotoninskog sindroma s agitacijom, tremorom, hipertermijom i dr. (vidjeti dio 4.5.)
- istodobna primjena escitaloprama s *reverzibilnim* MAO-inhibitorima (npr. moklobemidom) ili *revezibilnim neselektivnim* MAO-inhibitorom linezolidom zbog rizika od razvoja serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.5.)
- u bolesnika s produljenim QT intervalom ili s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala
- istodobna primjena escitaloprama s drugim lijekovima koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5.).

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

Sljedeća upozorenja i mjere opreza odnose se na cijelu terapijsku skupinu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI).

#### Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

Escitalopram se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Veća učestalost suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida i suicidalne misli) i izraženog neprijateljstva (najčešće agresija, protivljenje i bijes) primijećena je u kliničkim ispitivanjima među djecom i adolescentima liječenim antidepresivima u usporedbi s primjenom placeba. Ako se, na temelju kliničke potrebe, ipak donese odluka o liječenju ovim lijekom, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika kako bi se uočili suicidalni simptomi. Nadalje, nema podataka o sigurnosti dugotrajne primjene lijeka u djece i adolescenata koji se odnose na rast, sazrijevanje te kognitivni i bihevioralni razvoj.

#### Paradoksalna anksioznost

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

### Konvulzije

Ako se u bolesnika razviju konvulzije po prvi puta ili se poveća njihova učestalost (u bolesnika koji već boluju od epilepsije) mora se prekinuti primjena escitaloprama. Potrebno je izbjegavati primjenu SSRI-a u bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pomno nadzirati.

### Manija

Lijekove iz skupine SSRI treba oprezno primjenjivati u bolesnika s manijom/hipomanijom u anamnezi. Liječenje treba prekinuti ako bolesnik uđe u maničnu fazu.

### Dijabetes

U bolesnika s dijabetesom primjena SSRI može utjecati na kontrolu glikemije (pojava hipoglikemije ili hiperglikemije). Može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemika.

### Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s češćom pojavom suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Ovaj rizik postoji sve dok se ne postigne značajna remisija. Budući da je potrebno nekoliko tjedana liječenja dok ne nastupi poboljšanje, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti tijekom tog perioda. Kliničko iskustvo pokazuje da rizik od suicida može biti povećan u ranim fazama oporavka.

Ostali psihijatrijski poremećaji koji se liječe escitalopramom također mogu biti povezani s povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja. Isto tako ta stanja mogu biti praćena velikim depresivnim poremećajem. Stoga su i u ovih bolesnika potrebne iste mjere opreza kao i u onih liječenih zbog velikog depresivnog poremećaja.

Bolesnici sa suicidalnim događajima u anamnezi, kao i oni koji prije započinjanja liječenja iskazuju u većoj mjeri suicidalne ideje, izloženi su većem riziku suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva, pa ih treba pažljivo pratiti tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima ukazala je na povećan rizik suicidalnog ponašanja tijekom liječenja antidepresivima u usporedbi s placebom, u bolesnika mlađih od 25 godina. Stoga je potrebno pažljivo pratiti bolesnike s povećanim rizikom tijekom liječenja, a osobito na početku liječenja ili nakon promjene doze.

Bolesnike (i osobe koje o njima brinu) treba upozoriti na važnost praćenja pojave kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli te neuobičajenih promjena ponašanja kada je potrebno odmah potražiti liječničku pomoć.

### Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina/selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina može biti povezana s razvojem akatizije koju karakterizira subjektivno neugodan i zabrinjavajući nemir te potreba za kretanjem, često udružena s nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovi simptomi najčešće se javljaju tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. U tih bolesnika povećanje doze lijeka može biti štetno.

### Hiponatrijemija

Zabilježeni su rijetki slučajevi hiponatremije tijekom liječenja selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, vjerojatno uzrokovani neodgovarajućim lučenjem antidiuretskog hormona (SIADH), koja se uglavnom povlači nakon prekida liječenja. Potreban je oprez u rizičnim skupinama bolesnika kao što su starije osobe, osobe s cirozom jetre te bolesnici koji istodobno uzimaju druge lijekove koji uzrokuju hiponatrijemiju.

### Krvarenje

Usljed primjene SSRI-a zabilježena su kožna krvarenja, kao što su ekhimoze i purpura. Stoga se preporučuje oprez u bolesnika koji uzimaju SSRI-e, osobito pri istodobnoj primjeni oralnih antikoagulansa, lijekova koji djeluju na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi, tiklopidin i dipiridamol) te u bolesnika sklonih krvarenju.

### EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Kliničko iskustvo vezano uz istodobnu primjenu SSRI-a i EKT je ograničeno, stoga se savjetuje oprez.

### Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez prilikom istodobne primjene escitaloprama i lijekova sa serotonergičkim djelovanjem kao što je sumatriptan ili drugi triptani, tramadol i triptofan.

Opisani su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma u bolesnika koji su istodobno uzimali SSRI i serotonergičke lijekove. Na razvoj ovog sindroma može upućivati pojava kombinacije simptoma poput agitacije, tremora, mioklonusa i hipertermije. U slučaju pojave navedenih simptoma potrebno je odmah prekinuti daljnje uzimanje ove kombinacije lijekova te započeti simptomatsko liječenje.

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

### Gospina trava

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

### Simptomi ustezanja kod prekida liječenja

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

Rizik pojave simptoma ustezanja ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući trajanje liječenja i dozu, kao i brzinu i stupanj smanjivanja doze. Najčešće prijavljeni simptomi ustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i osjet poput udara struje), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivno sanjanje), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i smetnje vida. Navedeni simptomi općenito su blagi do umjereni, no u nekih bolesnika mogu biti ozbiljnijeg intenziteta. Obično se pojavljuju unutar prvih nekoliko dana nakon prekida liječenja, međutim zabilježeni su i vrlo rijetki slučajevi pojave navedenih simptoma u bolesnika koji su slučajno propustili jednu dozu.

U najvećem broju slučajeva ovi simptomi prolaze spontano, obično unutar 2 tjedna, iako kod pojedinih bolesnika mogu trajati i dulje (2-3 mjeseca ili više). Stoga se prilikom prekida liječenja escitalopramom preporučuje postupno smanjivanje doze tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

### Koronarna bolest srca

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

### Produljenje QT intervala

Utvrđeno je da escitalopram uzrokuje o dozi ovisno produljenje QT intervala. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularnih aritmija, uključujući i *torsade de pointes*, većinom u žena, uz hipokalijemiju, prethodno prisutno produljenje QT intervala ili druge bolesti srca (vidjeti dijelove 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. i 5.1.).

Escitalopram treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bradikardijom, u bolesnika s nedavno preboljelim infarktomiokarda ili nekompensiranim zatajenjem srca.

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

U bolesnika sa stabilnom bolešću srca, prije početka liječenja escitalopramom potrebno je napraviti EKG.

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

#### Glaukom zatvorenog kuta

SSRI, uključujući escitalopram, mogu utjecati na veličinu zjenice, rezultirajući midrijazom. Ovaj midrijatski učinak može suziti kut oka što može rezultirati povećanjem očnog tlaka i glaukomom zatvorenog kuta, osobito u predisponiranih bolesnika. Stoga se escitalopram treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta ili s 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., 4.8.).

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

#### **Farmakodinamičke interakcije**

##### Kontraindicirane kombinacije

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

Opisani su slučajevi ozbiljnih reakcija u bolesnika koji su istodobno uzimali SSRI i neselektivne ireverzibilne inhibitore monoamino oksidaze, kao i u bolesnika koji su nedavno prestali uzimati SSRI i započeli liječenje s MAOI (vidjeti dio 4.3.). U nekima od ovih slučajeva došlo je do razvoja serotoninškog sindroma (vidjeti dio 4.8.).

Primjena escitaloprama je kontraindicirana u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim MAOI. Liječenje escitalopramom može se započeti 14 dana nakon prestanka uzimanja neselektivnog MAOI. Isto tako, nakon prestanka uzimanja escitaloprama potrebno je učiniti pauzu od najmanje 7 dana prije početka uzimanja neselektivnog ireverzibilnog MAOI.

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

Zbog rizika od razvoja serotoninškog sindroma kombinacija escitaloprama s inhibitorom MAO-A kao što je moklobemid je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Ukoliko je istodobna primjena ovih lijekova neophodna, liječenje valja započeti najmanjom preporučenom dozom uz pojačano kliničko praćenje.

##### *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 istodobna primjena ovih lijekova neophodna, liječenje treba započeti najmanjom dozom uz pojačano kliničko praćenje (vidjeti dio 4.3.).

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

Potreban je oprez tijekom istodobne primjene escitaloprama i selegilina (ireverzibilni MAO-B inhibitor) zbog rizika od razvoja serotoninskog sindroma. Doze selegilina do 10 mg dnevno mogu se istodobno primjenjivati s racemičnim citalopramom.

*Lijekovi koji produljuju QT interval*

Nisu provedena farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja primjene escitaloprama u kombinaciji s drugim lijekovima koji produljuju QT interval. Ne može se isključiti aditivni učinak escitaloprama i tih lijekova. Kontraindicirana je istodobna primjena escitaloprama s lijekovima koji produljuju QT interval, kao što su antiaritmici razreda IA i III, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozida, haloperidola), triciklički antidepresivi, neki antimikrobni lijekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin iv., pentamidin, antimalarici - posebno halofantrin), neki antihistaminici (astemizol, mizolastin) (vidjeti dio 4.3.).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez*Serotonergični lijekovi*

Istodobna primjena sa drugim serotonergičnim lijekovima (npr. tramadol, sumatriptan i drugi triptani), kao i s buprenorfinom, može dovesti do razvoja serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4.).

*Lijekovi koji snižavaju prag izbijanja konvulzija*

SSRI mogu sniziti prag izbijanja konvulzija. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji snižuju prag razvoja konvulzija, npr. antidepresivima (triciklički antidepresivi), neurolepticima (fenotijazini, tioksanteni i butirofenoni), meflokinom, bupropionom i tramadolom.

*Litij, triptofan*

Zabilježeni su slučajevi pojačanog učinka pri istodobnoj primjeni SSRI-a s litijem ili triptofanom, stoga je potreban oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni.

*Gospina trava*

Istodobna primjena SSRI-a i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može dovesti do povećane incidencije nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

*Oralni antikoagulansi*

Tijekom istodobne primjene escitaloprama i oralnih antikoagulanasa može doći do promjene antikoagulacijskog učinka. U bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse potrebna je češća kontrola koagulacijskih parametara na početku i nakon prestanka uzimanja escitaloprama (vidjeti dio 4.4.). Istodobna uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) može povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.4.).

*Alkohol*

Ne očekuju se farmakodinamičke niti farmakokinetičke interakcije između escitaloprama i alkohola. Međutim, kao i kod drugih psihotropnih lijekova, kombinacija s alkoholom se ne preporučuje.

*Lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju i hipomagnezijemiju*

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji uzrokuju hipokalijemiju i hipomagnezijemiju jer ova stanja mogu povećati rizik od nastanka malignih aritmija (vidjeti dio 4.4.).

## **Farmakokinetičke interakcije**

### Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku escitaloprama

Metabolizam escitaloprama je najvećim dijelom posredovan enzimom CYP2C19. Enzimi CYP3A4 i CYP2D6 također doprinose njegovom metabolizmu, iako u manjoj mjeri. Čini se da CYP2D6 djelomično katalizira metabolizam glavnog metabolita S-DCT (demetilirani escitalopram).

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

Istodobna primjena escitaloprama s cimetidinom 400 mg dvaput dnevno (umjereno snažan općeniti inhibitor enzima) rezultirala je umjerenim (približno 70%) povećanjem koncentracije escitaloprama u plazmi. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni escitaloprama i cimetidina. Dozu escitaloprama po potrebi treba prilagoditi.

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene escitaloprama s inhibitorima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lanzoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Na temelju iskustva prikupljenog praćenjem nuspojava tijekom istodobnog liječenja, moguće je da će biti potrebno smanjiti dozu escitaloprama (vidjeti dio 4.4.).

### Utjecaj escitaloprama na farmakokinetiku drugih lijekova

Escitalopram je inhibitor enzima CYP2D6. Potreban je oprez prilikom istodobne primjene escitaloprama i lijekova uskog terapijskog indeksa čiji je metabolizam kataliziran tim enzimom, npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kad se koristi u liječenju zatajenja srca), ili s nekim lijekovima koji djeluju na SŽS, a koji se također najvećim dijelom metaboliziraju preko CYP2D6, npr. antidepresivi kao što su dezipramin, klomipramin i nortriptilin, ili antipsihotici poput risperidona, tioridazina i haloperidola. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Istodobna primjena s dezipraminom ili metoprololom je u oba slučaja rezultirala dvostrukim povećanjem koncentracije u plazmi ova dva CYP2D6 supstrata.

*In vitro* ispitivanja su pokazala da escitalopram može izazvati i slabu inhibiciju CYP2C19. Preporučuje se oprez prilikom istodobne primjene lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima.

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

### Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni klinički podaci o izloženosti trudnica escitalopramu. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Escitalopram se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako nije nužno potreban i to tek nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi.

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

Sljedeći simptomi se mogu javiti u novorođenčadi čije su majke u kasnijim stadijima trudnoće uzimale SSRI/SNRI (engl. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina): respiratorni distres, cijanoza, apneja, konvulzije, nestabilnost tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, razdražljivost, iritabilnost, letargija, neprekidni plač,

somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Navedeni simptomi mogu ukazivati ili na serotonergične učinke ili na simptome ustezanja. U većini slučajeva ove komplikacije pojavljuju se neposredno ili vrlo brzo (unutar 24 sata) nakon poroda.

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

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

#### Dojenje

Očekivano je izlučivanje escitaloprama u majčinom mlijeku. Stoga se tijekom liječenja escitalopramom dojenje ne preporučuje.

#### Plodnost

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

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

Citram ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Iako je utvrđeno da escitalopram ne utječe na intelektualne funkcije ili psihomotorne sposobnosti, svaki psihoaktivni lijek može umanjiti sposobnost procjenjivanja ili vještina. Bolesnici moraju biti upozoreni na potencijalni rizik od utjecaja na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

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

Od ranije poznate nuspojave za SSRI kao i nuspojave prijavljene za escitalopram u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, odnosno spontane prijave u post-marketinškom periodu, navedene su u nastavku prema organskim sustavima i učestalosti njihovog pojavljivanja.

Učestalost pojavljivanja je preuzeta iz kliničkih ispitivanja i nije rađena korekcija prema placebo.

Nuspojave se prema učestalosti svrstavaju u sljedeće kategorije:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) te nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasa organskog sustava           | Učestalost | Nuspojava              |
|-----------------------------------|------------|------------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Nepoznato  | trombocitopenija       |
| Poremećaji imunološkog            | Rijetko    | anafilaktična reakcija |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
| sustava  |             |   |
| Endokrini poremećaji                                 | Nepoznato   | neadekvatna sekrecija ADH   |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    | Često       | smanjen apetit, povećan apetit, povećanje tjelesne težine   |
|  | Manje često | smanjenje tjelesne težine   |
|  | Nepoznato   | hiponatrijemija, anoreksija <sup>1</sup>  |
| Psihijatrijski poremećaji                            | Često       | anksioznost, nemir, nenormalni snovi, smanjen libido<br>žene: anorgazmija                                   |
|  | Manje često | škripanje zubima (bruksizam), agitacija, nervoza, napadaji panike, konfuzija                                |
|  | Rijetko     | agresija, depersonalizacija, halucinacije   |
|  | Nepoznato   | manija, suicidalne ideje, suicidalno ponašanje <sup>2</sup>   |
| Poremećaji živčanog sustava                          | Vrlo često  | glavobolja  |
|  | Često       | nesаница, somnolencija, omaglica, parestezije, tremor   |
|  | Manje često | poremećaj okusa, poremećaj spavanja, sinkopa  |
|  | Rijetko     | serotoninски синдром  |
|  | Nepoznato   | diskinezija, poremećaj kretanja, konvulzije, psihomotorни nemir/akatzija <sup>1</sup>                       |
| Poremećaji oka                                       | Manje često | midrijaza, poremećaji vida  |
| Poremećaji uha i labirinta                           | Manje često | tinitus   |
| Srčani poremećaji                                    | Manje često | tahikardija   |
|  | Rijetko     | bradikardija  |
|  | Nepoznato   | produljenje QT intervala u elektrokardiogramu, ventrikularne aritmije uključujući <i>torsade de pointes</i> |
| Krvožilni poremećaji                                 | Nepoznato   | ortostatska hipotenzija   |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta      | Često       | sinusitis, zijevanje  |
|  | Manje često | epistaksa   |
| Poremećaji probavnog sustava                         | Vrlo često  | mučnina   |
|  | Često       | proljev, konstipacija, povraćanje, suhoća usta  |
|  | Manje često | gastrointestinalna krvarenja (uključujući rektalno krvarenje)   |
| Poremećaji jetre i žuči                              | Nepoznato   | hepatitis, poremećaj testova funkcije jetre   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | Često       | pojačano znojenje   |
|  | Manje često | urtikarija, alopecija, osip, svrbež   |
|  | Nepoznato   | ekhimoze, angioedemi  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Često       | artralgiya, mialgiya  |
| Poremećaji bubrega i                                 | Nepoznato   | retencija urina   |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| mokraćnog sustava                             |             |  |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki     | Često       | muškarci: poremećaj ejakulacije, impotencija                             |
|   | Manje često | žene: metroragija, menoragija  |
|   | Nepoznato   | galaktoreja, postpartalno krvarenje <sup>3</sup><br>muškarci: prijavizam |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Često       | umor, pireksija  |
|   | Manje često | edem   |

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

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

<sup>3</sup> Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4., 4.6.).

#### Produljenje QT intervala

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije, većinom u žena, uključujući i *torsade de pointes*, uz hipokalijemiju, prethodno prisutno produljenje QT intervala ili druge bolesti srca (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. i 5.1.).

#### Učinci vezani uz terapijsku skupinu

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, ukazuju na povećan rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji primaju SSRI i TCA. Mehanizam koji dovodi do tog rizika nije poznat.

#### Simptomi ustezanja kod prekida liječenja

Prekid liječenja lijekovima iz skupina SSRI/SNRI (osobito nagli) često dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće prijavljivani simptomi su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i smetnje vida. Navedeni simptomi su općenito blagi do umjereni i uglavnom se povlače spontano, međutim u nekih bolesnika mogu biti ozbiljnijeg intenziteta i/ili produljenog trajanja. Stoga, ako više nije potrebno liječenje escitalopramom, preporučuje se postupno smanjivanje doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9. Predoziranje**

### Toksičnost

Klinički podaci o predoziranju escitalopramom su ograničeni i u velikom broju slučajeva se radi o istodobnom predoziranju drugim lijekovima. U većini slučajeva simptomi su blagi ili ih uopće nema. Rijetki su slučajevi sa smrtnim ishodom kod predoziranja samo s escitalopramom; u većini slučajeva radi se o predoziranju s konkomitantnim lijekovima. Zabilježeno je uzimanje samog escitalopram u dozama od 400 i 800 mg bez pojave ozbiljnih simptoma.

### Simptomi

Simptomi predoziranja escitalopramom uključuju simptome povezane sa središnjim živčanim sustavom (od omaglice, tremora i agitacije do rijetkih slučajeva serotoninskog sindroma, konvulzija i kome), gastrointestinalnim sustavom (mučnina, povraćanje), kardiovaskularnim sustavom (hipotenzija, tahikardija, produljenje QT intervala i aritmija) te stanja poremećene ravnoteže elektrolita/tekućine (hipokalijemija, hiponatrijemija).

### Liječenje

Nema specifičnog antidota. Potrebno je uspostaviti i održavati prohodnost dišnih puteva i osigurati odgovarajuću oksigenaciju i respiratornu funkciju. Treba uzeti u obzir ispiranje želuca i primjenu aktivnog ugljena. Ispiranje želuca je potrebno provesti što je moguće prije nakon oralnog uzimanja. Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih funkcija uz opće simptomatske potporne mjere.

U slučaju predoziranja bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca/bradiaritmijom, bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval ili u bolesnika s promijenjenim metabolizmom (npr. oštećenjem funkcije jetre) preporučuje se praćenje EKG-om.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, ATK oznaka: N06AB10

#### Mehanizam djelovanja

Escitalopram je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) s visokim afinitetom za primarno vezno mjesto. Veže se također 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<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> receptore,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -adrenoreceptore, histaminske H<sub>1</sub> receptore, muskarinske kolinergičke, benzodiazepinske i opioidne receptore.

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

#### Farmakodinamički učinci

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju EKG-a u zdravih ispitanika, prosječna promjena od početne vrijednosti QTc (korekcija po Fridericiju) iznosila je 4,3 ms (90% CI: 2.2, 6.4.) pri dozi od 10 mg dnevno i 10,7 ms (90% CI: 8.6, 12.8) pri dozi od 30 mg dnevno što je više od najviše preporučene doze (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. i 4.9.).

#### Klinička djelotvornost

##### *Velike depresivne epizode*

Djelotvornost escitaloprama u akutnom liječenju velikih depresivnih epizoda dokazana je u tri od četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana kratkotrajna (8 tjedana) klinička ispitivanja. U ispitivanju dugoročne prevencije relapsa bolesti 274 bolesnika s pozitivnim odgovorom na liječenje escitalopramom u dozi 10 ili 20 mg dnevno u početnom, otvorenom dijelu ispitivanja (8 tjedana),

randomizirana su u dvije skupine. Jedna skupina je nastavila liječenje escitalopramom u istoj dozi, a druga je dobivala placebo, kroz period od 36 tjedana. Vrijeme do pojave relapsa bolesti je bilo značajno dulje u skupini koja je nastavila uzimati escitalopram u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo tijekom tih 36 tjedana.

#### *Socijalni anksiozni poremećaj*

Djelotvornost escitaloprama u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja dokazana je u tri kratkotrajna (12 tjedana) klinička ispitivanja, kao i u 6-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa. U 24-tjednom ispitivanju određivanja doze pokazana je djelotvornost escitaloprama u dozama od 5, 10 i 20 mg.

#### *Generalizirani anksiozni poremećaj*

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

Prema objedinjenim podacima iz tri slično dizajnirana ispitivanja koja su obuhvaćala 421 bolesnika liječena escitalopramom i 419 bolesnika liječenih placebom pozitivan odgovor na liječenje zabilježen je u 47,5% odnosno 28,9% bolesnika, dok je remisija postignuta u 37,1% odnosno 20,8%. Stabilan pozitivan učinak uočen je nakon prvog tjedna.

Održavanje učinkovitosti escitaloprama 20 mg dnevno dokazano je u randomiziranom ispitivanju praćenja učinka kroz 24 do 76 tjedana u 373 bolesnika s pozitivnim terapijskim odgovorom tijekom početne otvorene faze ispitivanja u trajanju od 12 tjedana.

#### *Opsesivno-kompulzivni poremećaj*

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju 20 mg escitaloprama dnevno se pokazalo nadmoćnim u odnosu na placebo s obzirom na ukupan Y-BOCS rezultat nakon 12 tjedana. Nakon 24 tjedna obje doze, 10 mg i 20 mg escitaloprama pokazale su se superiornijim u usporedbi s placebom.

Prevencija relapsa je dokazana za obje doze escitaloprama (10 i 20 mg dnevno) u bolesnika koji su ušli u 24-tjedni randomizirani, dvostruko slijepi, placebom kontrolirani period ispitivanja, a koji su prethodno pokazali pozitivan odgovor na escitalopram tijekom 16-tjednog otvorenog dijela ispitivanja.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsorpcija je gotovo potpuna i neovisna 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 da apsolutna bioraspoloživost escitaloprama iznosi oko 80%.

### Distribucija

Volumen distribucije ( $V_d$ ,  $\beta/F$ ) nakon oralne primjene iznosi oko 12 do 26 l/kg. Vežanje na bjelančevine 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 djelatna tvar i metaboliti izlučuju kao glukuronidi. Srednja vrijednost koncentracije demetiliranih metabolita nakon višekratnog doziranja kreće se obično oko 28-31%, dok je srednja vrijednost koncentracije dvostruko demetiliranih

metabolita <5% koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama u demetilirani metabolit odvija se uglavnom preko CYP2C19. Moguće je i da enzimi CYP3A4 i CYP2D u određenoj mjeri doprinose biotransformaciji.

#### Eliminacija

Vrijeme polueliminacije ( $t_{1/2\beta}$ ) nakon višekratnog doziranja iznosi oko 30 sati, a klirens iz plazme nakon oralne primjene ( $Cl_{oral}$ ) iznosi oko 0,6 l/min. Glavni metaboliti imaju značajno dulje vrijeme polueliminacije. Pretpostavlja se da se escitalopram i njegovi glavni metaboliti izlučuju i putem jetre i putem bubrega, ali se najveći dio doze izluči urinom u obliku metabolita.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika escitaloprama je linearna. Dinamička ravnoteža koncentracije u plazmi se postiže za oko tjedan dana. Prosječna koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže uz dozu od 10 mg dnevno iznosi 50 nmol/l (raspon od 20 do 125 nmol/l).

#### Bolesnici stariji od 65 godina

Čini se da se escitalopram sporije izlučuje u starijih bolesnika nego u mlađih. Sistemska izloženost (AUC) je otprilike 50% veća u starijih bolesnika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 4.2.).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (A i B po Child-Pugh-ovim kriterijima) vrijeme polueliminacije escitaloprama je bilo gotovo dvostruko dulje, a izloženost lijeku je bila oko 60% veća nego kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ( $CL_{CR}$  10-53 ml/min) uočeno je dulje vrijeme polueliminacije racemičnog citaloprama i lagano povišenje izloženosti lijeku. Nije ispitivana koncentracija metabolita u plazmi u ovih bolesnika, 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 u bolesnika koji su spori metabolizatori na CYP2D6 (vidjeti dio 4.2.).

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

Nije provedena serija uobičajenih pretkliničkih ispitivanja za escitalopram obzirom da su zajednička toksikokinetička i toksikološka ispitivanja za escitalopram i citalopram provedene na štakorima ukazala na sličan profil. Stoga se svi podaci o citalopramu mogu ekstrapolirati na escitalopram.

Komparativna ispitivanja toksičnosti escitaloprama i citaloprama provedena na štakorima ukazuju na pojavu kardiotoksičnosti, uključujući kongestivno zatajenje srca nakon višetjedne primjene doza koje uzrokuju opću toksičnost. Kardiotoksičnost više korelira s vršnim koncentracijama u plazmi nego sa sustavnom izloženošću lijeku (AUC). Vršne koncentracije escitaloprama u plazmi koje nisu imale takav učinak bile su 8 puta više od onih postignutih u kliničkoj primjeni, dok je AUC

escitaloprama bila svega 3 do 4 puta viša od one postignute u kliničkoj primjeni. Vrijednosti AUC S-enantiomera citaloprama bile su 6 do 7 puta više od one postignute u kliničkoj primjeni. Takovi nalazi vjerojatno su posljedica pojačanog djelovanja na biogene amine i njihovog posljedičnog učinka na primarna farmakološka svojstva, odnosno hemodinamske učinke (smanjenje koronarnog protoka) i ishemiju. Unatoč svemu točan mehanizam kardiotoksičnosti u štakora nije poznat. Iskustva s kliničkom primjenom citaloprama i iskustva kliničkih studija provedenih s escitalopramom ne ukazuju da bi ti učinci bili od kliničke važnosti.

Pri dugotrajnom davanju citaloprama i escitaloprama štakorima uočen je povećan sadržaj fosfolipida u tkivima kao što su pluća, epididimis i jetra. Nalazi u epididimisu i jetri zamijećeni su pri dozama koje se primjenjuju u ljudi. Učinak je reverzibilan po prestanku uzimanja lijeka. Nakupljanje fosfolipida (fosfolipidoza) u životinja uočeno je pri primjeni mnogih kationskih ambifilnih lijekova. Nije poznata relevantnost tog fenomena u ljudi.

Studija razvojne toksičnosti provedena na štakorima ukazala je na embriotoksične učinke (smanjena težina fetusa i reverzibilna odgoda osifikacije) pri vrijednosti AUC većoj od one postignute tijekom kliničke primjene. Nije uočena povećana učestalost malformacija. Prenatalna i postnatalna studija ukazala je na smanjeno preživljavanje tijekom perioda laktacije, također pri vrijednosti AUC većoj od one postignute tijekom kliničke primjene.

Podaci iz ispitivanja na životinjama su pokazali da citalopram izaziva smanjenje indeksa plodnosti i indeksa trudnoće, smanjenje broja implantacija i 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. Popis pomoćnih tvari**

#### Tabletna jezgra:

Celuloza, mikrokristalična  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Povidon  
Karmelozanatrij, umrežena  
Talk  
Magnezijev stearat.

#### Film ovojnica:

Hipromeloza  
Boja titanijev dioksid (E171)  
Makrogol.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

4 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2x14) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

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

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica

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

HR-H-521346158

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

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2010.  
Datum posljednje obnove: 28. rujna 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. veljače 2022.