

SAŽETAK OPISA KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ CITRAM 10 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg escitaloprama u obliku escitalopram oksalata. Za pomoćne supstanci vidjeti poglavlje 6.1. *Popis pomoćnih supstanci.*

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta s razdjelnom crtom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje velikih depresivnih epizoda.

Liječenje paničnog poremećaja s agorafobijom ili bez nje.

Liječenje socijalnog anksioznog poremećaja (socijalne fobije).

Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja.

Liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

4.2 Doziranje i način upotrebe

Sigurnost dnevnih doza većih od 20 mg nije utvrđena.

Doziranje

Velike depresivne epizode

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

Obično su potrebne 2-4 sedmice da bi se postigao antidepresivni efekat. Nakon povlačenja simptoma liječenje je potrebno nastaviti barem još 6 mjeseci radi stabilizacije stanja.

Panični poremećaj s agorafobijom ili bez nje

Preporučuje se liječenje započeti početnom dozom od 5 mg dnevno tokom sedam dana, a zatim dozu povisiti na 10 mg na dan. Doza se može dodatno povisiti do najviše 20 mg dnevno, ovisno o odgovoru bolesnika.

Maksimalni efekat se postiže nakon tri mjeseca primjene. Liječenje traje nekoliko mjeseci.

Socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija)

Uobičajena doza je 10 mg jedanput na dan. Obično su potrebne 2-4 sedmice za povlačenje simptoma. Nakon toga se doza može, ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, smanjiti na 5 mg ili povećati do maksimalno 20 mg dnevno.

Socijalni anksiozni poremećaj je bolest s hroničnim tokom, stoga se preporučuje provođenje liječenja tokom 12 sedmica kako bi se stabiliziralo stanje bolesnika. Ispitivana je i dugotrajna primjena lijeka tokom 6 mjeseci u bolesnika s pozitivnim terapijskim odgovorom. Produženu primjenu lijeka u svrhu sprječavanja relapsa je potrebno razmatrati individualno, za svakog pojedinog bolesnika te je neophodno redovno evaluirati pozitivne efekte 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 je 10 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika doza se može povisiti do maksimalno 20 mg dnevno.

Dugotrajna primjena doze od 20 mg dnevno u bolesnika s pozitivnim terapijskim odgovorom je praćena tokom najmanje 6 mjeseci. Pozitivne efekte liječenja i dozu je potrebno ponovno evaluirati u redovnim vremenskim razmacima (vidjeti poglavlje 5.1. *Farmakodinamske karakteristike*).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Početna doza je 10 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom terapijskom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do maksimalno 20 mg jedanput na dan.

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

Pozitivne efekte liječenja i dozu je potrebno ponovno evaluirati u redovnim vremenskim razmacima (vidjeti poglavlje 5.1. *Farmakodinamske karakteristike*).

Stariji bolesnici (iznad 65 godina)

Potrebno je razmotriti započinjanje liječenja s polovicom uobičajene preporučene doze za odrasle, kao i smanjenje maksimalne dnevne doze (vidjeti poglavlje 5.2. *Farmakokinetičke karakteristike*).

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

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena escitaloprama u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti poglavlje 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Smanjena funkcija bubrega

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

Smanjena funkcija jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučena početna doza iznosi 5 mg na dan tokom prve dvije sedmice liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati na 10 mg dnevno. Potreban je oprez i pažljivo titriranje doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti poglavlje 5.2. *Farmakokinetičke karakteristike*).

Osobe spori metabolizatori CYP2C19

Bolesnicima za koje se zna da su spori metabolizatori putem CYP2C19 preporučuje se početna doza od 5 mg escitaloprama dnevno tokom prve dvije sedmice liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećati na 10 mg dnevno (vidjeti poglavlje 5.2. *Farmakokinetičke karakteristike*).

Simptomi sustezanja nakon prekida liječenja

Treba izbjegavati nagli prekid liječenja. Dozu escitaloprama je potrebno postepeno smanjivati tokom jedne do dvije sedmice kako bi se izbjegla pojava simptoma sustezanja. (vidjeti poglavlje 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi* i 4.8. *Nuspojave*). Ako se nakon smanjivanja doze ili prekida liječenja pojave teški simptomi sustezanja, potrebno je razmotriti vraćanje na prethodnu dozu. Nakon toga se može nastaviti sa postupnim smanjivanjem doze, ali uz još veći oprez.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Citram se uzima jedanput na dan i može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na escitalopram ili neki od pomoćnih sastojaka navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena neselektivnih, ireverzibilnih inhibitora monoaminooksidaze (MAO-inhibitora) je kontraindicirana zbog rizika od razvoja serotoniniskog sindroma s agitacijom, tremorom, hipertermijom i dr. (vidjeti poglavlje 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Istodobna primjena escitaloprama s reverzibilnim MAO-inhibitorima (npr. moklobemidom) ili ireverzibilnim neselektivnim MAO-inhibitorom linezolidom je kontraindicirana zbog rizika od razvoja serotoniniskog sindroma (vidjeti poglavlje 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

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

Kontraindicirana je istodobna primjena escitaloprama s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedeća upozorenja i mjere opreza se odnose na cijelu terapijsku skupinu selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotoninina (SSRI).

Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Citram se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih antidepresivima uočena je veća učestalost suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida i suicidalne misli) i hostilnosti (najčešće agresija, oponiranje i bijes). 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 neškodljivosti dugoročne 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 pojačane anksiozne simptome. Ova paradoksalna reakcija se obično povlači tokom dvije sedmice kontinuiranog liječenja. Stoga se preporučuje započeti liječenje manjom dozom kako bi se umanjila vjerojatnost anksioznog efekta (vidjeti poglavlje 4.2. *Doziranje i način upotrebe*).

Napadaji

Ako bolesnik razvije napadaje po prvi put ili dođe do povećanja učestalosti napadaja u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana epilepsija, mora se prekinuti davanje escitaloprama. Primjenu SSRI-a treba izbjegavati u bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pomno nadzirati.

Manija

SSRI treba oprezno primjenjivati u bolesnika s manijom/hipomanijom u anamnezi. Treba ih prestati davati ako bolesnik uđe u maničnu fazu.

Šećerna bolest

U bolesnika s dijabetesom liječenje SSRI antidepresivima može utjecati na kontrolu glikemije (hipoglikemija ili hiperglikemija). Može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemika.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Ovaj rizik postoji sve dok se ne postigne značajna remisija. Budući da je potrebno nekoliko sedmica liječenja dok ne nastupi poboljšanje, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti tokom 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 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, su izloženi većem riziku suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva, pa ih treba pažljivo pratiti tokom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima je ukazala na povećan rizik od suicidalnog ponašanja tokom liječenja antidepresivima u usporedbi s placebom, u bolesnika mlađih od 25 godina. Stoga je potrebno pažljivo pratiti bolesnike s povećanim rizikom tokom liječenja, a osobito na početku liječenja ili nakon promjena u doziranju.

Bolesnike (i osobe koje o njima brinu) treba upozoriti na važnost praćenja pojave kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajenih promjena ponašanja te da odmah potraže ljekarsku pomoć u slučaju pojave navedenih simptoma.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina/selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina može biti povezana s razvojem akatizije karakterizirane subjektivnom nelagodom ili opterećujućim nemirom i potrebom za kretanjem te nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovi simptomi se najčešće javljaju tokom prvih nekoliko sedmica liječenja. U tih bolesnika povećanje doze lijeka može biti štetno.

Hiponatremija

Zabilježeni su rijetki slučajevi hiponatremije tokom liječenja a SSRI, vjerojatno uzrokovani nedovoljnim lučenjem antidiuretskog hormona, koji se uglavnom povlače 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 hiponatremiju.

Krvarenje

Tokom primjene SSRI zabilježena su i kožna krvarenja, kao što su ekhimoze i purpura. Stoga se preporučuje oprez u bolesnika koji uzimaju ove lijekove, osobito ako istovremeno uzimaju i oralne antikoagulanse, lijekove koji djeluju na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi, tiklopidin i dipiridamol) te u bolesnika s poznatom sklonošću krvarenjima.

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Kliničko iskustvo u istovremenoj primjeni SSRI i EKT je ograničeno, stoga se savjetuje oprez.

Serotoninski sindrom

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

Opisani su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma u bolesnika koji su uzimali istovremeno 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.

Gospina trava

Istovremena primjena SSRI i biljnih pripravaka koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može rezultirati povećanom incidencijom nuspojava (vidjeti poglavlje 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Simptomi sustezanja kod prekida liječenja

Simptomi sustezanja kod prekida liječenja su prilično česti, osobito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti poglavlje 4.8. *Nuspojave*). Tokom kliničkih ispitivanja je uočeno 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 nekoliko faktora, uključujući trajanje liječenja i dozu, kao i brzinu smanjivanja doze. Najčešće prijavljeni simptomi sustezanja bili su sljedeći: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), poremećaji 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, 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 svega jednu dozu.

U najvećem broju slučajeva ovi simptomi prolaze spontano, 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 postupno smanjivanje doze tokom nekoliko sedmica ili mjeseci, ovisno o potrebama bolesnika (vidjeti Simptomi sustezanja nakon prekida liječenja u poglavlju 4.2. *Doziranje i način upotrebe*).

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 ventrikularne aritmije, većinom u žena, uključujući i *torsade de pointes*, uz hipokalijemiju, prethodno prisutno produljenje QT intervala ili druge srčane bolesti (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 infarktom miokarda ili nekompenziranim zatajenjem srca.

Poremećaji elektrolita, kao što su hipokalijemija ili hipomagnezemija, povećavaju rizik nastanka malignih aritmija i trebalo bi ih korigirati prije početka liječenja escitalopramom.

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

U slučaju pojave srčanih aritmija tokom 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 pritiska 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.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamske interakcije

Kontraindicirane kombinacije

Ireverzibilni neselektivni inhibitori MAO

Opisani su slučajevi ozbiljnih reakcija u bolesnika koji su istovremeno uzimali SSRI i neselektivne inhibitore monoaminooksidaze, kao i u bolesnika koji su nedavno prestali uzimati SSRI i započeli liječenje s inhibitorima MAO (vidjeti poglavlje 4.3. *Kontraindikacije*). U nekima od ovih slučajeva došlo je do razvoja serotoninskog sindroma (vidjeti poglavlje 4.8. *Nuspojave*).

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

Reverzibilni, selektivni inhibitor MAO-A (moklobemid)

Zbog rizika od razvoja serotoninskog sindroma kombinacija escitaloprama s inhibitorom MAO-A kao što je moklobemid je kontraindicirana. (vidjeti poglavlje 4.3. *Kontraindikacije*). Ako je ta kombinacija ipak neophodna, liječenje valja započeti najmanjom preporučenom dozom uz pojačano kliničko praćenje.

Reverzibilni, neselektivni inhibitor MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor MAO koji se ne bi trebao davati bolesnicima tokom liječenja escitalopramom. Ako je ta kombinacija ipak neophodna, liječenje valja započeti najmanjom preporučenom dozom uz pojačano kliničko praćenje (vidjeti poglavlje 4.3. *Kontraindikacije*).

Ireverzibilni selektivni inhibitor MAO-B (selegilin)

Potreban je oprez tokom primjene kombinacije escitaloprama i selegilina (ireverzibilni inhibitor MAO-B) zbog rizika od razvoja serotoninskog sindroma. Doze selegilina do 10 mg dnevno su bile neškodljive tokom istovremene primjene s racemičnim citalopramom.

Produljenje QT intervala

Nisu provedene farmakokinetičke i farmakodinamičke studije kombinacije escitaloprama i drugih lijekova 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, pimoziida, haloperidola), triciklički antidepresivi, neki antimikrobni lijekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin iv., pentamidin, antimalarici - posebno halofantrin), neki antihistaminici (astemizol, mizolastin).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

Serotonergični lijekovi

Istovremena primjena serotonergičnih lijekova (npr. tramadol, sumatriptan i drugi triptani) može dovesti do serotoninskog sindroma.

Lijekovi koji snižavaju prag razvoja napadaja

SSRI mogu sniziti prag nastupa napadaja. Preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni s drugim lijekovima koji snižavaju prag nastupa napadaja (npr. antidepresivi (triciklički antidepresivi), neuroleptici (fenotijazini, tioksanteni i butirofenoni), meflokin, bupropion i tramadol).

Litij, triptofan

Zabilježeni su slučajevi pojačanog efekta pri istovremenoj primjeni SSRI s litijem ili triptofanom, stoga je potreban oprez pri njihovoj istovremenoj primjeni.

Gospina trava

Istovremena primjena SSRI i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može dovesti do povećane incidencije nuspojava (vidjeti poglavlje 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Krvarenje

Tokom istovremene primjene escitaloprama i oralnih antikoagulanasa može doći do promjene antikoagulacijskog efekta. U bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse potrebna je češća kontrola koagulacijskih parametara na početku i nakon prestanka uzimanja escitaloprama (vidjeti poglavlje 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs, od engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) može povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

Ne očekuju se ni farmakodinamske niti farmakokinetičke interakcije između escitaloprama i alkohola. Pa ipak, kao i kod drugih psihotropnih lijekova, kombinacija s alkoholom se ne preporučuje.

Lijekovi koji uzrokuju hipokalemiju i hipomagnezemiju

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji uzrokuju hipokalemiju i hipomagnezemiju jer ova stanja mogu povećati rizik 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).

Istovremena primjena escitaloprama s omeprazolom 30 mg jedanput na dan (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. Oprez se savjetuje kada se primjenjuje escitalopram u kombinaciji s cimetidinom. Prilagodba doze može biti opravdana.

Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene escitaloprama s inhibitorima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lanzoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Na temelju praćenja nuspojava tokom istovremenog 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 CNS, 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.

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

In vitro ispitivanja su pokazala da escitalopram može izazvati i slabu inhibiciju CYP2C19. Preporučuje se oprez prilikom istovremene 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 poglavlje 5.3. *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*).

Escitalopram se ne smije primjenjivati tokom trudnoće, osim ako nije nužno potreban i to tek nakon pažljivog razmatranja rizika u odnosu na korist.

Ako je majka u kasnijim stadijima trudnoće, naročito u trećem trimestru, uzimala escitalopram, novorođenče treba pažljivo pratiti. Potrebno je izbjegavati nagli prekid uzimanja escitaloprama tokom 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 ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina): respiratorni distres, cijanoza, apneja, konvulzije, 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 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 u novorođenčadi (PPHN). Uočeni rizik bio je otprilike 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji pojavljuju se 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

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

Dojenje

Očekuje se izlučivanje escitaloprama u majčino mlijeko. Stoga se tokom 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 na mašinama

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

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

4.8 Nuspojave

Nuspojave se najčešće javljaju tokom prve ili druge sedmice 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-marketingškom periodu, navedene su u nastavku prema organskim sustavima i učestalosti njihovog pojavljivanja. Učestalost pojavljivanja je uzeta iz kliničkih studija i nije rađena korekcija prema placebo.

Nuspojave se prema učestalosti svrstavaju u sljedeće kategorije:

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

Klasa organskog sistema	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	Rijetko	anafilaktična reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznato	neadekvatna sekrecija ADH, hiperprolaktinemija ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	smanjen apetit, povećan apetit, povećanje tjelesne težine
	Manje često	smanjenje tjelesne težine
	Nepoznato	hiponatrijemija, anoreksija ¹
Psihijatrijski poremećaji	Često	anksioznost, nemir, nenormalni snovi, smanjen libido žene: anorgazmija
	Manje često	škripanje zubima (bruksizam), agitacija, nervoza, napadi panike, konfuzija
	Rijetko	agresija, depersonalizacija, halucinacije
	Nepoznato	manija, suicidalne ideje, suicidalno ponašanje ²
Poremećaji živčanog sistema	Vrlo često	glavobolja
	Često	nesanica, somnolencija, omaglica, parestezije, tremor
	Manje često	poremećaj okusa, poremećaj spavanja, sinkopa
	Rijetko	serotoninski sindrom
	Nepoznato	diskinezija, poremećaj kretanja, konvulzije, psihomotorni nemir/akatzija ¹
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 sistema, prsišta i sredoprsja	Često	sinusitis, zijevanje
	Manje često	epistaksa
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	mučnina
	Često	proljevi, 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 sistema i vezivnog tkiva	Često	artralgija, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Nepoznato	retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	muškarci: poremećaj ejakulacije, impotencija
	Manje često	žene: metroragija, menoragija
	Nepoznato	galaktoreja muškarci: priapizam postpartalno krvarenje ³
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor, pireksija
	Manje često	edem

¹ Ove nuspojave su prijavljene za cijelu terapijsku skupinu SSRI.

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

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

⁴ Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja.

Produljenje QT intervala

Tokom post-marketingškog perioda prijavljeni su slučajevi ventrikularne aritmije, većinom u žena, uključujući i *torsade de pointes*, vezano s hipokalijemijom, prethodno prisutnim produljenjem QT intervala ili s drugim srčanim bolestima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Učinak vezan uz terapijsku skupinu

Epidemiološke studije, uglavnom provedene kod bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, ukazuju na povećani 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 prijavljivane reakcije 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, smetenost, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost 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 sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, 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 korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem 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
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi 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 s drugim lijekovima. U većini slučajeva se radilo o blagim simptomima ili ih uopće nije bilo. Rijetki su fatalni slučajevi predoziranja samo s escitalopramom; u većini slučajeva se radilo o predoziranju s popratnim lijekovima. Zabilježeno je uzimanje samog escitaloprama u dozama od 400 i 800 mg, bez ikakvih ozbiljnih simptoma.

Simptomi

Simptomi predoziranja escitalopramom se uglavnom odnose na simptome od strane centralnog nervnog sistema (od omaglice, tremora i agitacije do rijetkih slučajeva serotoniniskog sindroma, konvulzija i kome), gastrointestinalnog sistema (mučnina, povraćanje), kardiovaskularnog sistema (hipotenzija, tahikardija, produženje QT intervala i aritmija) te stanja poremećene ravnoteže elektrolita/tekućine (hipokalemija, hiponatremija).

Liječenje

Nema specifičnog antidota. Potrebno je osigurati disajni put i omogućiti odgovarajuću opskrbu kiseonikom kako bi očuvali respiratornu funkciju. Također je potrebno razmotriti potrebu ispiranja želuca i primjene aktivnog ugljena. Ispiranje želuca je potrebno provesti što ranije nakon oralne ingestije. 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. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antidepresivi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina
ATK oznaka: N06AB10

Mehanizam djelovanja

Escitalopram je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja 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_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂ receptore, α₁-, α₂-, β-adrenoreceptore, histaminske H₁ receptore, muskarinske holinergičke, benzodiazepinske i opioidne receptore.

Inhibicija ponovnog preuzimanja 5-HT je jedini vjerovatni mehanizam djelovanja koji objašnjava farmakološke i kliničke efekte escitaloprama.

Farmakodinamički učinak

U provedenom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom EKG ispitivanju sa zdravim ispitanicima, prosječna promjena od početne vrijednosti QTcF (korekcija po Fridericiju) bila 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 maksimalno preporučene doze (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Velike depresivne epizode

Djelotvornost escitaloprama u akutnom liječenju velikih depresivnih epizoda dokazana je u tri od četiri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana kratkotrajna (8 sedmica) klinička ispitivanja. U

ispitivanju dugoročne prevencije relapsa bolesti 274 bolesnika s pozitivnim odgovorom na liječenje escitalopramom u dozi 10 ili 20 mg na dan u početnom, otvorenom dijelu studije (8 sedmica), randomizirana su u dvije skupine. Jedna je nastavila liječenje escitalopramom u istoj dozi, a druga je dobivala placebo, kroz period od 36 sedmica. Vrijeme do pojave relapsa bolesti je bilo značajno duže u skupini koja je nastavila uzimati escitalopram u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo tokom tih 36 sedmica.

Socijalni anksiozni poremećaj

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

Generalizirani anksiozni poremećaj

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

Prema objedinjenim podacima iz tri slično dizajnirana ispitivanja koja su obuhvaćala 421 bolesnika liječena escitalopramom i 419 bolesnika liječenih placebo pozitivnim odgovorom na liječenje zabilježen je u 47,5% odnosno 28,9% bolesnika, dok je remisija postignuta u 37,1% odnosno 20,8%. Stabilan pozitivan efekat uočen je nakon prve sedmice.

Održavanje djelotvornosti escitaloprama 20 mg na dan dokazano je u randomiziranom ispitivanju praćenja djelovanja kroz 24 do 76 sedmica u 373 bolesnika s pozitivnim terapijskim odgovorom tokom početne otvorene faze ispitivanja u trajanju od 12 sedmica.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju 20 mg escitaloprama na dan se pokazalo nadmoćnim u odnosu na placebo s obzirom na ukupan Y-BOCS rezultat nakon 12 sedmica. Nakon 24 sedmice i doza od 10 mg i doza od 20 mg escitaloprama se pokazala superiornijom u usporedbi s placebo.

Prevencija relapsa je dokazana za obje doze escitaloprama (i 10 i 20 mg na dan) u 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 ispitivanja.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

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 da apsolutna bioraspoloživost escitaloprama iznosi oko 80%.

Raspodjela

Volumen distribucije (V_d , β/F) nakon oralne primjene iznosi oko 12 do 26 l/kg. Vezanje 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-oksidi metabolit. Jednim dijelom se nepromijenjena djelatna supstanca 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.

Izlučivanje

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

Linearnost

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

Starije osobe (>65 godina)

Čini se da se escitalopram sporije izlučuje u starijih bolesnika nego u mlađih. Sistemska izloženost (AUC) je za oko 50% veća u starijih osoba u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima (vidjeti poglavlje 4.2. *Doziranje i način upotrebe*).

Smanjena funkcija jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (A i B po Child-Pugh-ovim kriterijima) poluživot escitaloprama je bio gotovo dvostruko duži, a izloženost lijeku je bila oko 60% veća nego kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti poglavlje 4.2. *Doziranje i način upotrebe*).

Smanjena funkcija bubrega

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (CL_{CR} 10-53 ml/min) uočen je duži poluživot racemičnog citaloprama i lagano povišenje izloženosti lijeku. Nije ispitivano kretanje koncentracija metabolita u plazmi u ovih bolesnika, ali bi one mogle biti povećane (vidjeti poglavlje 4.2. *Doziranje i način upotrebe*).

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 poglavlje 4.2. *Doziranje i način upotrebe*).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Serijski uobičajenih prekliničkih studija za escitalopram nije provedena obzirom da su zajedničke toksikokinetičke i toksikološke studije za escitalopram i citalopram, provedene na štakorima, ukazale na sličan profil. Stoga se svi podaci o citalopramu mogu ekstrapolirati na escitalopram.

Usporedne studije toksičnosti escitaloprama i citaloprama provedene na štakorima ukazuju na pojavu kardiotoksičnosti, uključujući kongestivno srčano zatajivanje nakon višesedmičnog tretmana dozama koje uzrokuju opću toksičnost. Kardiotoksičnost više korelira s vršnim koncentracijama u plazmi nego sa sistemskom izloženosti lijeku (AUC). Vršne koncentracije escitaloprama u plazmi koje nisu imale takav efekat 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. Takvi nalazi vjerojatno su posljedica pojačanog djelovanja na biogene amine i njihovog posljedičnog djelovanja na primarne farmakološke karakteristike, odnosno hemodinamske efekte (smanjenje koronarnog protoka) i ishemiju. Unatoč svemu tačan mehanizam kardiotoksičnosti u štakora nije poznat. Iskustva s kliničkom primjenom citaloprama i iskustva kliničkih studija provedenih s escitalopramom ne ukazuju da bi ti efekti bili od kliničke važnosti.

Pri dugotrajnom tretmanu štakora citalopramom i escitalopramom uočen je povećan sadržaj fosfolipida u tkivima kao što su pluća, epididimis i jetra. Nalazi u epididimisu i jetri primijećeni su pri dozama koje se primjenjuju u ljudi. Efekat 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 efekte (smanjena težina fetusa i reverzibilna odgoda osifikacije), pri vrijednosti AUC većoj od one postignute tokom kliničke primjene. Nije uočena povećana učestalost malformacija. Prenatalna i postnatalna studija ukazala je na smanjeno preživljavanje tokom perioda laktacije, također pri vrijednosti AUC većoj od one postignute tokom kliničke primjene.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

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

Nisu poznate.

6.3 Rok upotrebe

4 (četiri) godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati do 25° C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

28 (2x14) tableta u blisteru.

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Izdaje se na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmavita d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. **BROJ I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
Citram, 10 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-8703/20 od 02.06.2021.
9. **DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 11.11.2025.**