POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Citafort 5 mg filmsko obložene tablete
Citafort 10 mg filmsko obložene tablete
Citafort 15 mg filmsko obložene tablete
Citafort 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

filmsko obložena tableta
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 65,07 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 86,67 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 130,01 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg escitaloprama (v obliki oksalata).
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 173,34 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Citafort 5 mg: bela, okrogla, filmsko obložena tableta, s premerom 5,7 – 6,3 mm.

Citafort 10 mg: bela, ovalna, filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na eni strani, dolžine 7,7-8,3 mm in širine 5,2-5,8 mm.
Tableto je mogoče razdeliti na dva enaka odmerka.

Citafort 15 mg: bela, ovalna, filmsko obložena tableta z dvema razdelilnima zarezama na obeh straneh, dolžine 12,7-13,3 mm in širine 4,7-5,3mm.
Tableto je mogoče razdeliti na tri enake odmerke.

Citafort 20 mg: bela, okrogla, filmsko obložena tableta s križno razdelilno zarezo na obeh straneh, s premerom 9,2-9,8 mm.
Tableto je mogoče razdeliti na štiri enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Varnost odmerkov, večjih od 20 mg dnevno, ni bila dokazana.

Epizode velike depresije
Običajen odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Glede na odzivnost posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na največ 20 mg dnevno.

Običajno je potrebno dva do štiri tedne, da se doseže antidepresiven učinek. Po tem, ko simptomi depresije izzvenijo, je treba za utrditev antidepresivnega učinka zdravljenje nadaljevati vsaj šest mesecev.

Panična motnje z agorafobijo ali brez nje
Priporočeno je, da se v prvem tednu zdravljenja začne z dnevnim odmerkom 5 mg, ki se ga nato poveča na 10 mg. Glede na odzivnost posameznega bolnika je odmerek v nadaljevanju zdravljenja mogoče povečati na največ 20 mg dnevno.

Največji učinek je dosežen po približno 3 mesecih. Zdravljenje traja več mesecev.

Socialna anksiozna motnja
Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Za olajšanje simptomov so navadno potrebni 2 do 4 tedni. Glede na bolnikov odziv na zdravljenje se lahko odmerek zmanjša na 5 mg ali poveča na največ 20 mg dnevno.

Socialna anksiozna motnja je duševna motnja s kroničnim potekom, zato je priporočljivo trajanje zdravljenja 12 tednov, kar utrdi odziv. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, so proučili dolgotrajno zdravljenje do 6 mesecev. Pri posameznikih pride v poštev za preprečevanje ponovitve bolezni, potrebno pa je redno ocenjevanje koristnosti zdravljenja.

Socialna anksiozna motnja je dobro opredeljena diagnostična terminologija specifične motnje, ki se je ne sme zamenjevati s pretirano sramežljivostjo. Zdravljenje z zdravili je indicirano le, če motnja pomembno moti poklicne in socialne dejavnosti.

Primernost zdravljenja z zdravili v primerjavi z vedenjsko kognitivno terapijo še ni bilo ocenjeno. Zdravljenje z zdravili je del celostnega terapevtskega pristopa.

Generalizirana anksiozna motnja
Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek poveča do največ 20 mg dnevno.

Dolgotrajno zdravljenje odzivnih bolnikov so vsaj 6 mesecev preučevali pri bolnikih, ki so dobivali 20 mg dnevno. Koristnost zdravljenja in odmerke je potrebno ocenjevati v rednih časovnih razmakih (glejte poglavje 5.1).

Obsesivno-kompulzivna motnja
Začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek poveča do največ 20 mg dnevno.

Ker je obsesivno-kompulzivna motnja kronična bolezen, je potrebno bolnike zdraviti dovolj dolgo, da simptomi zagotovo izginejo.

Koristnost zdravljenja in odmerke je potrebno ocenjevati v rednih časovnih razmakih (glejte poglavje 5.1).

Starejši (> 65 let)

Začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek poveča na 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2). Učinkovitosti escitaloprama pri socialni anksiozni motnji pri starejših bolnikih niso preučevali.

Pediatrična populacija (< 18 let)
Zdravila Citafort se pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic
Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (Cl_{CR} manj kot 30 ml/min) je priporočena previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočljivo uporabiti začetni odmerek 5 mg dnevno. Odvisno od odziva pri posameznem bolniku se odmerek lahko poveča na 10 mg dnevno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter priporočamo previdnost in izredno previdno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s počasnim presnavljanjem CYP2C19
Za bolnike, za katere je znano, da imajo počasno presnavljanje glede na CYP2C19, je v prvih dveh tednih zdravljenja priporočeni začetni dnevni odmerek 5 mg. Odvisno od odziva posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na 10 mg dnevno (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja
Izogibati se morate nenadnemu prenehanju zdravljenja. Ko se zdravljenje z escitalopramom zaključuje, je treba odmerek postopoma zmanjševati v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da bi se tako izognili tveganju za pojav odtegnitvenih simptomov (glejte poglavje 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali po prenehanju zdravljenja pojavijo simptomi, ki jih ni mogoče prenašati, je treba razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s predhodno predpisanim odmerkom. Pozneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

Zdravilo Citafort 15 mg filmsko obložene tablete: Deljiva tableta omogoča fleksibilnost odmerjanja, ki ga želimo doseči. Če bolnik kljub temu ni zmožen razdeliti tablete na ustrezen način, je zanj primernejša tableta nižje jakosti.

Način uporabe
Escitalopram se jemlje v enkratnem dnevnem odmerku, jemlje pa se ga lahko skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoamin-oksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma z vznemirjenostjo, tresenjem, hipertermijo, itn. (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija escitaloprama z reverzibilnimi zaviralci MAO-A (npr. moklobemid) ali reverzibilnim neselektivnim zaviralcem MAO linezolidom je kontraindicirana zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5).

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

Uporaba escitaloprama z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spodaj navedena posebna opozorila in previdnostni ukrepi se nanašajo na skupino zdravil SSRI (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina).

Pediatrična populacija
Zdravila Citafort se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih študijah so pri pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z antidepresivi, bolj pogosto opažali s samomorilnostjo povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) in sovražno vedenje (predvsem nasilnost, nasprotovalno vedenje in jeza), kot pri tistih, ki so prejemali placebo. V primeru, da se zaradi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, je treba bolnika skrbno nadzorovati zaradi možnosti pojava simptomov samomorilnosti. Poleg tega ni na voljo podatkov o varnosti dolgotrajnega zdravljenja glede vpliva na rast in odraščanje pri pediatrični populaciji ter njihov kognitivni in vedenjski razvoj.

Paradoksna anksioznost
Nekateri bolniki s panično motnjo lahko doživijo na začetku zdravljenja z antidepresivnimi zdravili okrepitev simptomov anksioznosti. Ta paradoksna reakcija običajno mine po prvih dveh tednih neprekinjenega zdravljenja. Svetujemo manjši začetni odmerek, da se zmanjša verjetnost anksiogenih učinkov (glej poglavje 4.2).

Epileptični napadi
Z dajanjem zdravila Citafort je treba prenehati, če se pri bolniku prvič pojavijo epileptični napadi ali v primeru povečane pogostnosti napadov (pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) se je treba izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike, pri katerih je epilepsija pod nadzorom, pa je treba skrbno spremljati.

Spolna disfunkcija
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

Manija
SSRI je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo manijo ali hipomanijo v anamnezi.
Z dajanjem SSRI je treba prenehati pri vsakem bolniku, ki preide v manično fazo.

Sladkorna bolezen
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s SSRI spremeni uravnavanje ravni glukoze v krvi (hipoglikemija ali hiperglikemija). Morda bo potrebno prilagoditi odmerek insulina in/ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

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

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

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Citafort, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzorovati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir
Uporabo SSRI/SNRI so povezovali z razvojem akatizije, za katero je značilna subjektivno neprijetna ali moteča vznemirjenost in potreba po gibanju, kar pogosto spremlja nezmožnost, da bi bolnik mirno sedel ali stal. Verjetnost, da bo do tega prišlo, je največja v prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je povečevanje odmerka lahko škodljivo.

Hiponatriemija
V zvezi z uporabo SSRI so redko poročali o hiponatriemiji, do katere verjetno pride zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) in večinoma izzveni po prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiponatriemije, npr. starejši bolniki, bolniki s cirozo ali bolniki, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko povzročajo hiponatriemijo), je potrebna previdnost.

Krvavitve
V zvezi z jemanjem SSRI obstajajo poročila o nenormalnih krvavitvah v koži, kot so ekhimoze in purpura. Pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, priporočamo previdnost, predvsem ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulansov, zdravil, ki vplivajo na funkcijo trombocitov (npr. atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

EKT (elektrokonvulzivna terapija)
Ker so na razpolago le omejene klinične izkušnje s sočasno uporabo SSRI in EKT, priporočamo previdnost.

Serotoninski sindrom
Previdnost je potrebna, če se escitalopram uporablja sočasno z zdravili, ki imajo serotoninergične učinke, kot so sumatriptan in drugi triptani, tramadol in triptofan.
V redkih primerih so poročali o serotoninskem sindromu pri bolnikih, ki so hkrati jemali SSRI in serotoninergična zdravila. Kombinacija simptomov, kot so vznemirjenost, tremor, mioklonus in hipertermija, lahko nakazujejo razvoj tega stanja. Če pride do tega, je treba takoj prekiniti zdravljenje s SSRI in serotoninergičnimi zdravili ter začeti s simptomatskim zdravljenjem.

Šentjanževka
Sočasna uporaba SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum),* ima lahko za posledico povečano pogostnost pojavljanja neželenih reakcij (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili pri prenehanju zdravljenja
Odtegnitveni simptomi pogosto spremljajo prenehanje zdravljenja, še posebno če je prenehanje nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni dogodki, ki so jih opažali ob prenehanju zdravljenja, pojavljali pri približno 25% bolnikov, ki so se zdravili z escitalopramom, in pri 15% bolnikov, ki so jemali placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja in z odmerkom zdravila ter s hitrostjo zmanjševanja odmerka. Reakcije, o katerih so najpogosteje poročali, so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih dražljajev), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, slabost in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, znojenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi.

Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prenehanju zdravljenja, bilo pa je tudi nekaj zelo redkih poročil o pojavu teh simptomov pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek.

Na splošno ti simptomi izzvenijo sami od sebe in običajno prenehajo v dveh tednih, čeprav so pri nekaterih posameznikih lahko prisotni dlje časa (2 do 3 mesece ali dlje). Zato je priporočljivo, da se pri zaključevanju zdravljenja odmerki escitaloprama postopno zmanjšujejo v časovnem obdobju več tednov ali mesecev, skladno z bolnikovimi potrebami (glejte »Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo ob prenehanju zdravljenja«, poglavje 4.2).

Koronarna srčna bolezen
Zaradi omejenih kliničnih izkušenj je potrebna previdnost pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (glejte poglavje 5.3).

Podaljšanje intervala QT
Študije so pokazale, da escitalopram povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s *Torsades de Pointes*, predvsem pri bolnikih ženskega spola, bolnikih s hipokaliemijo ter bolnikih s predobstoječim podaljšanjem intervala QT ali drugimi srčnimi boleznimi (glejte poglavja 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 in 5.1).

Previdnost je priporočena pri bolnikih z izrazito bradikardijo, pri bolnikih z nedavnim akutnim miokardnim infarktom ali nekompenziranim srčnim popuščanjem.

Motnje ravnovesja elektrolitov, kot sta hipokaliemija in hipomagnezemija, povečajo tveganje za maligne aritmije in jih je treba pred začetkom zdravljenja z escitalopramom odpraviti.

Pri zdravljenju bolnikov s stabilno boleznijo srca je treba pred začetkom zdravljenja opraviti EKG.

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

Glavkom zaprtega zakotja
SSRI-ji vključno z escitalopramom lahko vplivajo na zenico in povzročijo midriazo. Ta učinek razširjenosti zenice lahko povzroči zoženje očesnega kota s povečanjem intraokularnega pritiska in glavkoma zaprtega zakotja, še posebej pri bolnikih s predispozicijo. Citalopram je treba zato pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja ali pri bolnikih z glavkomom v preteklosti uporabljati previdno.

Zdravilo Citafort vsebuje laktozo in natrij.
Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamska medsebojna delovanja

Kontraindicirane kombinacije:
Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO
Opisani so bili primeri resnih reakcij pri bolnikih, ki so prejemali SSRI skupaj z neselektivnimi, ireverzibilnimi zaviralci monoamin-oksidaze (zaviralci MAO), in pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje s SSRI pred kratkim prekinjeno, začelo pa se je zdravljenje z zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3). V nekaterih primerih je pri bolnikih prišlo do razvoja serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO. Zdravljenje z escitalopramom se lahko začne 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO. Od prenehanja zdravljenja z escitalopramom mora preteči vsaj 7 dni, preden se lahko začne zdravljenje z neselektivnim ireverzibilnim zaviralcem MAO.

Reverzibilen selektiven zaviralec MAO-A (moklobemid)

Zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma je dajanje escitaloprama skupaj z zaviralcem MAO-A kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). V primeru, da je takšna kombinacija potrebna, je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom, klinični nadzor pa mora biti poostren.

Reverzibilen neselektiven zaviralec MAO (linezolid)
Antibiotik linezolid je reverzibilen neselektiven zaviralec MAO in ga ne smemo dajati bolnikom, ki se zdravijo z escitalopramom. V primeru, da je takšna kombinacija potrebna, je treba začeti z najmanjšim odmerkom, klinični nadzor pa mora biti poostren (glejte poglavje 4.3).

Ireverzibilen selektiven zaviralec MAO-B (selegilin)
Ob hkratnem dajanju selegilina (ireverzibilen zaviralec MAO-B) je potrebna previdnost zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma. Odmerke selegilina do 10 mg na dan so varno dajali skupaj z racematom citaloprama.

Podaljšanje intervala QT
Farmakokinetične in farmakodnamične študije sočasne uporabe escitaloprama in drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, niso bile izvedene. Aditivnega učinka escitaloprama in teh zdravil ni mogoče izključiti. Zato je sočasna uporaba escitaloprama z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiartmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, nekatera protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin i.v., pentamidin, antimalariki, predvsem halofantrin), nekateri antihistaminiki (astemizol, mizolastin) itd., kontraindicirana.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost pri uporabi:

Serotoninergična zdravila
Sočasno dajanje s serotoninergičnimi zdravili (npr. s tramadolom, sumatriptanom in drugimi triptani) lahko privede do serotoninskega sindroma.

Zdravila, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov
SSRI lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je priporočljiva, kadar se sočasno uporabljajo druga zdravila, ki lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov (npr. antidepresivi (triciklični, SSRI), nevroleptiki (fenotiazini, tioksanteni in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol).

Litij, triptofan
Poročali so o okrepljenih učinkih, kadar so SSRI dajali skupaj z litijem ali triptofanom, zato je pri sočasni uporabi SSRI skupaj s temi zdravili potrebna previdnost.

Šentjanževka
Sočasna uporaba SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko privede do povečanega pojavljanja neželenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve
Kadar se escitalopram daje sočasno s peroralnimi antikoagulanti, lahko pride do spremenjenih antikoagulantnih učinkov. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulanse, je treba ob začenjanju ali zaključevanju zdravljenja z escitalopramom skrbno spremljati koagulacijo krvi (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko poveča nagnjenje h krvavitvam (glejte poglavje 4.4).

Alkohol
Med escitalopramom in alkoholom ni pričakovati nobenih farmakodinamičnih ali famakokinetičnih interakcij. Vendar pa, tako kot pri drugih psihotropnih zdravilih, kombinacija z alkoholom ni priporočljiva.

Zdravila, ki povzročijo hipokaliemijo/hipomagneziemijo
Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemijo, saj ti pogoji zvečajo tveganje za maligne aritmije (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprama
Presnova escitaloprama v glavnem poteka preko CYP2C19. CYP3A4 in CYP2D6 lahko tudi sodelujeta v presnovi, vendar v manjšem obsegu. Zdi se, da je presnova glavnega presnovka S-DCT (demetiliran escitalopram) delno katalizirana s CYP2D6.

Sočasno jemanje escitaloprama in omeprazola v odmerku 30 mg enkrat dnevno (zaviralec CYP2C19) je imelo za posledico zmerno (približno 50%) povečanje koncentracij escitaloprama v plazmi.

Sočasno jemanje escitaloprama in cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno (srednje močan splošni zaviralec encimov) je imelo za posledico zmerno (približno 70%) povečanje koncentracij escitaloprama v plazmi. Pri uporabi escitaloprama v kombinaciji s cimetidinom je priporočljiva previdnost. Potrebno utegne biti prilagajanje odmerka.

Zato je potrebna previdnost, kadar se escitalopram uporablja sočasno z zaviralci CYP2C19 (kot so npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ali s cimetidinom. Med sočasnim zdravljenjem bo morda potrebno zmanjšanje odmerka escitaloprama na podlagi spremljanja pojavljanja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Vpliv escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil
Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Previdnost je priporočljiva, kadar se escitalopram daje sočasno z zdravili, katerih presnova večinoma poteka preko tega encima in imajo ozek terapevtski indeks – npr. flekainid, propafenon in metoprolol (kadar se uporablja pri srčnem popuščanju), ali nekatera zdravila, ki delujejo na osrednji živčni sistem in se v glavnem presnavljajo preko CYP2D6 – npr. antidepresivi, kot so desimipramin, klomipramin in nortriptilin, ali antipsihotiki, kot so risperidon, tioridazin in haloperidol. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasna uporaba skupaj z desipraminom ali metoprololom je imela v obeh primerih za posledico dvakratno povečanje vrednosti teh dveh substratov encima CYP2D6 v plazmi.
V raziskavah *in vitro* se je pokazalo, da escitalopram lahko tudi blago zavira CYP2C19. Pri sočasnem dajanju zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C19, je zato priporočljiva previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Na razpolago so le omejeni klinični podatki kar zadeva uporabo escitaloprama med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zdravila Citafort se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni nedvomno potrebno in le po tem, ko smo skrbno pretehtali tveganja in koristi.

Potrebno je opazovati novorojenčke mater, ki z jemanjem zdravila Citafort nadaljujejo tudi v kasnejših obdobjih nosečnosti, še zlasti v tretjem trimesečju. Nenadni prekinitvi zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Pri uporabi SSRI/SNRI v kasnejših obdobjih nosečnosti se lahko pri novorojenčku pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, temperaturna nestabilnost, težave s hranjenjem, bruhanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tresenje, živčnost, razdražljivost, letargija, neprestani jok, somnolenca in težave pri spanju. Ti učinki lahko nakazujejo serotoninergične učinke ali pa odtegnitveni sindrom. V večini primerov se zapleti začnejo pojavljati takoj ali kmalu (< 24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI v nosečnosti, še zlasti v pozni nosečnosti, zveča tveganje za pojav primarne pulmonalne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN - *persistent pulmonary hypertension in the newborn*). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji se pojavita 1 do 2 primera PPHN na 1000 nosečnosti.

Dojenje
Pričakovati je, da se bo escitalopram izločal v materino mleko, zato dojenje med zdravljenjem z zdravilom Citafort ni priporočljivo.

Plodnost
Podatki študij na živalih so pokazali, da lahko citalopram vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila o primerih zdravljenja ljudi z nekaterimi SSRI so pokazala, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen.
Vpliva na plodnost pri človeku zaenkrat še niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Čeprav je bilo ugotovljeno, da escitalopram ne vpliva na intelektualne funkcije ali psihomotorične sposobnosti, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo neugodno vpliva na presojo ali spretnost.
Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo lahko vpliva na sposobnost za vožnjo motornih vozil in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

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

Tabelarični pregled neželenih učinkov
Neželeni učinki, značilni za skupino zdravil SSRI, in o katerih poročajo tudi pri escitalopramu bodisi na podlagi rezultatov s placebom kontroliranih študij ali na podlagi poročil o posameznih dogodkih po začetku trženja, so navedeni v nadaljevanju skupaj s pripadajočimi organskimi sistemi in pogostnostmi pojavljanja. Navedene pogostnosti pojavljanja so bile vzete iz kliničnih študij in niso korigirane glede na placebo.
Pogostnost je opredeljena kot:
zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinki**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	neustrezno izločanjeADH
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit, povečan apetit, povečanje telesne mase
	občasni	zmanjšanje telesne mase
	neznana pogostnost	hiponatriemija, anoreksija[1]
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost, nemirnost, nenormalne sanje, zmanjšan libido ženske: anorgazmija
	občasni	bruksizem, agitacija, živčnost, napadi panike, stanje zmedenosti
	redki	agresivnost, depersonalizacija, halucinacije
	neznana pogostnost	manija, samomorilne misli, samomorilno vedenje[2]
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	nespečnost, zaspanost, vrtoglavica, parestezija, tremor
	občasni	motnje okusa, motnje spanja, sinkopa
	redki	serotoninski sindrom
	neznana pogostnost	diskinezija, motnje gibanja, konvulzije, psihomotorični nemir /akatizija[1]
Očesne bolezni	občasni	midriaza, motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z	občasni	tinitus

motnjami labirinta		
Srčne bolezni	občasni	tahikardija
	redki	bradikardija
	neznana pogostnost	podaljšanje QT na elektrokardiogramu, ventrikularna aritmija, vključno s *torsade de pointes*
Žilne bolezni	neznana	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	sinuzitis, zehanje
	občasni	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	driska, zaprtje, bruhanje, suha usta
	občasni	krvavitve v prebavilih (vključno z rektalnimi krvavitvami)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatitis, nenormalni rezultati testov jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	pogosta	povečano znojenje
	občasna	urtikarija, alopecija, izpuščaj, pruritus
	neznana pogostnost	ekhimoze, angioedemi
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	arthralgija, mialgija
Bolezni sečil	neznana pogostnost	zastoj urina
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	moški: motnje ejakulacije, impotenca
	občasni	ženske: metroragija, menoragija
	neznana pogostnost	galaktoreja, moški: priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost, pireksija
	občasni	edemi

[1] O teh dogodkih so poročali pri terapevtski skupini SSRIs.

[2] Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z escitalopramom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

Podaljšanje intervala QT

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o podaljšanju QT intervala in ventrikularni aritmiji, vključno s *Torsades de Pointes*, pretežno pri bolnikih ženskega spola, s hipokaliemijo, ali s predobstoječim podaljšanjem intervala QT ali drugimi srčnimi boleznimi (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 in 5.1).

Neželeni učinki; skupni za to skupino zdravil

Epidemiološke študije, opravljene pretežno na bolnikih, starih 50 let in več, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki prejemajo SSRI in TCA. Mehanizem, ki povzroči to tveganje, ni znan.

Odtegnitveni simptomi, ki so jih opažali ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje zdravljenja s SSRI/SNRI (še posebno, če je nenadno) ima običajno za posledico pojav odtegnitvenih simptomov. Reakcije, o katerih so najpogosteje poročali, so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami in občutki električnih dražljajev), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali anksioznost, slabost in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, znojenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni in izzvenijo sami od sebe, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko hudi in/ali trajajo daljši čas. Zato je priporočljivo, da se v primeru, da zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno, izvede postopno zmanjševanje odmerkov zdravila Citafort (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco,

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost
Klinični podatki o prevelikem odmerjanju escitaloprama so omejeni, veliko primerov pa vključuje tudi sočasne prekomerne odmerke drugih zdravil. V večini primerov so poročali o blagih simptomih ali pa simptomov sploh ni bilo. O smrtnih primerih zaradi prevelikega odmerjanja escitaloprama so poročali redko; pri večini primerov je šlo za sočasno zaužitje prekomernih odmerkov drugih zdravil. Posamezna zaužitja escitaloprama v odmerkih od 400 mg do 800 mg niso povzročila pojava kakršnih koli hudih simptomov.

Simptomi
Simptomi, ki so jih opažali pri prevelikem odmerjanju escitaloprama, in o katerih so poročali, vključujejo simptome, ki so v glavnem povezani z osrednjim živčnim sistemom (od omotice, tremorja in vznemirjenosti, do redkih primerov serotoninskega sindroma, konvulzij in kome), s prebavnim sistemom (navzea/bruhanje), in kardiovaskularnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala QT in aritmija) ter ravnovesjem tekočin in elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija).

Zdravljenje
Specifičnega antidota ni. Treba je vzpostaviti in vzdrževati prehodnost dihalnih poti, zagotoviti zadovoljivo oksigenacijo in dihanje. Potrebno je razmisliti o izpiranju želodca in uporabi aktivnega oglja. Izpiranje želodca je treba opraviti čim prej po zaužitju zdravila.
Priporočljivo je spremljanje vitalnih znakov in delovanja srca ter uvedba splošnih simptomatskih podpornih ukrepov.

V primeru prevelikega odmerjanja je pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem/bradiaritmijami, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki podaljšajo interval QT in pri bolnikih s spremenjenim metabolizmom, na primer okvaro delovanja jeter, priporočeno spremljanje stanja z EKG-jem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina.
Oznaka ATC: N06AB10

Mehanizem delovanja
Escitalopram je selektiven zaviralec ponovnega privzema serotonina (5-HT) z veliko afiniteto za primarno vezavno mesto. Veže se tudi na alosterično mesto transporterja serotonina, s 1000-krat manjšo afiniteto.

Escitalopram nima nobene oziroma ima majhno afiniteto za številne receptorje, vključno z 5-HT_{1A}, 5-HT_2, dopaminskimi D_1 in D_2, $alfa_{1-}$, $alfa_{2-}$ in betaadrenoreceptorji, histaminskimi receptorji H_1, holinergičnimi muskarinskimi, benzodiazepinskimi in opioidnimi receptorji.

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

Farmakodinamični učinki
V dvojno slepi, s placebom nadzorovani EKG študiji na zdravih osebah je bila sprememba glede na izhodiščne vrednosti QTc (Fridericia QT korekcija) 4,3 ms (90-odstotni interval zaupanja: 2,2- 6,4) pri odmerku 10 mg/dan oziroma 10,7 ms (90-odstotni interval zaupanja: 8,6 – 12,8) pri odmerku 30 mg/dan (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).

Klinična učinkovitost
Epizode velike depresije

V treh od štirih dvojno slepih, s placebom kontroliranih kratkotrajnih (8-tedenskih) študijah so ugotovili, da je bil escitalopram učinkovit pri akutnem zdravljenju velikih depresivnih epizod. V dolgotrajni študiji preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko odprto zdravljenje z escitalopramom v odmerkih 10 ali 20 mg/dan, naključno razporejenih v skupino, ki je še naprej prejemala escitalopram v enakem odmerku kot prej, in na skupino, ki je prejemala placebo še nadaljnjih 36 tednov. V tej študiji je bilo pri bolnikih, ki so še naprej prejemali escitalopram, obdobje do ponovnega pojava bolezni v naslednjih 36 tednih pomembno daljše kot pri tistih bolnikih, ki so prejemali placebo.

Socialna anksiozna motnja
Escitalopram je bil učinkovit tako v treh kratkotrajnih študijah (12 tednov), kot tudi pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje v 6 mesečni študiji preprečevanja ponovitve socialne anksiozne motnje. V 24-tedenski študiji določanja odmerkov so dokazali učinkovitost tako odmerkov 5 mg kot 10 mg in 20 mg dnevno.

Generalizirana anksiozna motnja
Escitalopram je bil učinkovit v odmerkih 10 mg in 20 mg dnevno v vseh štirih, s placebom nadzorovanih, študijah.

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

Vzdrževalna učinkovitost escitaloprama v odmerku 20 mg dnevno je bila dokazana v randomizirani, 24- do 76-tedenski študiji vzdrževanja učinkovitosti; opravljena je bila pri 373 bolnikih, ki so se odzvali v začetnem 12-tedenskem odprtem obdobju zdravljenja.

Obsesivno-kompulzivna motnja
V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji se je po 12 tednih escitalopram v odmerku 20 mg razlikoval od placeba glede na skupni rezultat Y-BOCS. Po 24 tednih sta se oba odmerka escitaloprama, tako 10 kot 20 mg dnevno, pokazala boljša kot placebo.

Preprečevanje ponovitve je bilo dokazano za odmerka 10 in 20 mg escitaloprama dnevno pri bolnikih, ki so se v 16-tedenskem odprtem preskušanju odzvali na escitalopram in nato nadaljevali s 24-tedenskim randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim preskušanjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija
Absorbcija je skoraj popolna in neodvisna od uživanja hrane (povprečni čas, v katerem zdravilo doseže najvišjo koncentracijo v plazmi (povprečni t_{max}), znaša 4 ure po večkratnih odmerkih). Tako kot pri racematu citaloprama je pričakovana absolutna biološka uporabnost escitaloprama okoli 80%.

Porazdelitev
Navidezen volumen porazdelitve ($V_{d,ß}/F$) po peroralnem jemanju znaša približno 12 do 26 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je za escitalopram in njegove glavne presnovke manjša od 80%.

Biotransformacija
Escitalopram se presnavlja v jetrih v demetilirane in di-demetilirane presnovke. Tako eni kot drugi so farmakološko aktivni. Drugi možni način je, da se dušik oksidira, pri čemer nastane N-oksidni presnovek. Tako osnovna substanca kot presnovki se delno izločajo v obliki glukuronidov. Po večkratnih odmerkih predstavljajo povprečne koncentracije demetiliranih presnovkov običajno 28 do 31%, povprečne koncentracije di-demetiliranih presnovkov pa manj kot 5% koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama v demetilirane presnovke poteka prvenstveno preko encima CYP2C19. Možno je, da pri tem nekoliko sodelujeta tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje
Razpolovni čas izločanja ($t_{½ß}$) po večkratnih odmerkih je okoli 30 ur, plazemski očistek po peroralnem dajanju ($Cl_{peroralno}$) pa znaša približno 0,6 l/min. Glavni presnovki imajo pomembno daljši razpolovni čas.

Predvideva se, da se escitalopram in njegovi glavni presnovki izločajo tako preko jeter (presnovno) kot preko ledvic, pri čemer se večina odmerka izloči z urinom v obliki presnovkov.

Linearnost
Farmakokinetika je linearna. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v približno enem tednu. Pri dnevnem odmerku 10 mg dosežejo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v povprečju 50 nmol/l (razpon od 20 do 125 nmol/l).

Starejši (> 65 let)
Kot kaže, se escitalopram pri starejših bolnikih izloča počasneje kot pri mlajših. Sistemska izpostavljenost (AUC) je pri starejših za približno 50% višja kot pri mladih zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

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

Okvara ledvic
Pri racematu citaloprama so opažali daljši razpolovni čas in manjše povečanje v izpostavljenosti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (Cl_{cr}10 do 53 ml/min). Koncentracij presnovkov v plazmi niso raziskovali, vendar so lahko zvišane (glejte poglavje 4.2).

Polimorfizem
Opažali so, da so počasni presnavljalci glede na CYP2C19 imeli dvakrat tolikšno koncentracijo escitaloprama v plazmi kot hitri presnavljalci. Pri počasnih presnavljalcih glede na CYP2C19 niso opazili večje izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti
Z escitalopramom niso opravili popolnega niza običajnih predkliničnih študij, ker so premostitvene toksikokinetične in toksikološke študije z escitalopramom in s citalopramom, opravljene pri podganah, pokazale podoben profil pri obeh snoveh. Zato lahko vse podatke, dobljene za citalopram, upoštevamo tudi pri escitalopramu.

V primerjalnih toksikoloških študijah pri podganah sta escitalopram in citalopram povzročila toksične učinke na srce, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, po več tednih zdravljenja z odmerki, ki so povzročili splošno zastrupitev. Kardiotoksičnost je kot kaže bolj povezana z največjimi koncentracijami v plazmi kot pa s sistemsko izpostavljenostjo (AUC).
Največje koncentracije v plazmi, pri katerih ni bilo opaziti nobenega učinka, so bile osemkrat večje od tistih, ki se dosežejo pri klinični uporabi, medtem ko je bila AUC za escitalopram samo 3- do 4-krat večja od izpostavljenosti, ki se jo doseže pri klinični uporabi. Pri citalopramu so bile vrednosti AUC za S-enantiomer 6- do 7-krat večje od izpostavljenosti, dosežene pri klinični uporabi. Te ugotovitve so verjetno povezane s povečanim vplivom na biogene amine oziroma sekundarno na primarne farmakološke učinke, katerih posledice so hemodinamski učinki (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishemija. Vendar pa natančen mehanizem kardiotoksičnosti pri podganah ni jasen. Klinične izkušnje s citalopramom in podatki iz kliničnih preskušanj z escitalopramom ne kažejo na klinično pomembnost teh ugotovitev.

Pri podganah so po dolgotrajnem prejemanju escitaloprama in citaloprama opažali povečano vsebnost fosfolipidov v nekaterih tkivih, npr. v pljučih, obmodku in jetrih. Spremembe v obmodku in jetrih so opažali pri podobni izpostavljenosti kot pri človeku. Spremembe so reverzibilne po prenehanju zdravljenja. Akumulacijo fosfolipidov (fosfolipidoza) pri živalih so opažali pri mnogih kationskih ampifilnih zdravilih. Ni znano, ali je ta pojav pomemben tudi za človeka.

V študijah razvojne toksičnosti pri podganah so opazili embriotoksične učinke (zmanjšano maso zarodka in reverzibilno zakasnitev zakostenevanja) pri izpostavljenostih, izraženih z AUC, ki so presegale izpostavljenost, kakršno se doseže pri klinični uporabi. Povečane pogostnosti pojavljanja malformacij niso opazili. Pred- in po-porodna študija je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem dojenja pri izpostavljenostih, izraženih z AUC, ki so presegale izpostavljenost pri klinični uporabi.

Podatki študij na živalih kažejo, da citalopram inducira zmanjšanje indeksa plodnosti in nosečnosti, zmanjšanje števila implantacij in nenormalnih semenčic pri odmerkih, ki znatno presegajo odmerke, kakršnim je izpostavljen človek.
Za escitalopram v zvezi s tem ni podatkov, pridobljenih iz študij na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Obloga tablete:
hipromeloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Citafort 5 mg, 10 mg, 15 mg:
OPA-Al-PVC/Al pretisni omot
2 leti

Citafort 20 mg:
OPA-Al-PVC/Al pretisni omot
3 leta

HDPE plastenka
3 leta
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

HDPE plastenka
Po prvem odprtju HDPE plastenke: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA-Al-PVC/Al pretisni omot v škatli
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 200 in 500 filmsko obloženih tablet

HDPE plastenka z navojno zaporko iz PP, ki vsebuje sušilno sredstvo

28, 30, 56, 60, 98, 100 in 250 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana Slovenija

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

H/11/01937/001-100

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 5. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 10. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.7.2020