

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
МАКЕТ НА ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Елицеа 5 mg филмирани таблетки
Елицеа 10 mg филмирани таблетки
Елицеа 20 mg филмирани таблетки

Elicea 5 mg film-coated tablets
Elicea 10 mg film-coated tablets
Elicea 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рва. №	20090939/35/36
Разрешение №	33250-4, 20-04-2018
Содержание №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg, 10 mg или 20 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като 6,39 mg, 12,78 mg или 25,56 mg есциталопрам оксалат (*escitalopram oxalate*)).

Помощни вещества с известен ефект:

Всяка филмирана таблетка съдържа 51,3 mg, 102,6 mg или 205,3 mg лактоза.

За пълният списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

5 mg таблетки: бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове.

10 mg и 20 mg таблетки: бели, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на голям депресивен епизод.

Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Лечение на обесивно-компулсивно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността при дневни дози над 20 mg не е установена.

Дозировка.

Голям депресивен епизод

Обичайната доза е 10 mg еднократно дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 20 mg дневно.

Обикновено са необходими 2-4 седмици за постигане на антидепресивния ефект. След овладяване на симптомите се налага лечение в продължение на поне 6 месеца за стабилизиране на постигнатия терапевтичен резултат.

Паническо разстройство с или без агорафобия



През първата седмица се препоръчва еднократна дневна доза от 5 mg, която след това да бъде увеличена на 10 mg дневно. Дозата може да бъде допълнително повишена до максимално 20 mg дневно в зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента. Максималната ефективност се постига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.

Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg еднократно дневно. Обикновено са необходими 2-4 седмици за да се постигне облекчаване на симптомите. Дозата може да бъде допълнително намалена до 5 mg или увеличена до максимално 20 mg дневно, в зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента.

Социално тревожно разстройство е заболяване с хронично протичане и се препоръчва лечение в продължение на 12 седмици за стабилизиране на резултата. Отговорът на дългосрочното лечение е проучван в продължение на 6 месеца и може да се счита, основавайки се на индивидуалните случаи, че води до предотвратяване на рецидив; ползите от лечението трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали.

Социално тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин за специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекомерната срамежливост. Фармакотерапията е показана само, когато разстройството смущава значимо професионалната и социална дейност.

Мястото на лечението в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е оценявано. Фармакотерапията е част от общата терапевтична стратегия.

Генерализирано тревожно разстройство

Първоначалната доза е 10 mg еднократно дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 20 mg дневно. Отговорът на дългосрочното лечение е проучван в продължение на 6 месеца при пациенти, приемащи 20 mg/дневно. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали (виж точка 5.1).

Обсесивно-компулсивно разстройство

Първоначалната доза е 10 mg еднократно дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 20 mg дневно. Тъй като ОКР е заболяване с хронично протичане, лечението на пациентите трябва да продължи достатъчно продължително време до изчезване на симптомите. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали (виж точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст (> 65 годишна възраст)

Началната доза е 5 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да се увеличи до 10 mg дневно (виж точка 5.2). Ефективността на есциталопрам при социално тревожно разстройство не е проучена при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Елицеа не трябва да се използва при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години (виж точка 4.4).

Намалена бъбречна функция

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност не се налага корекция на дозата. Изисква се повишено внимание при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (CLCR < 30 ml/min) (виж точка 5.2).

Намалена чернодробна функция

Препоръчва се начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението при пациенти с лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност. В зависимост от



индивидуалния терапевтичен отговор, дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно. Препоръчва се повишено внимание и особено внимателно титриране на дозата при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (виж точка 5.2).

Слаби метаболитатори на CYP2C19

При пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитатори на CYP2C19 се препоръчва начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор, дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно (виж точка 5.2).

Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението

Трябва да се избягва внезапно прекратяване на лечението. При прекратяване на лечението с есциталопрам, дозата следва да бъде постепенно намалявана в продължение на поне една до две седмици с цел да се намали риска от симптоми на отнемане (виж точки 4.4 и 4.8). В случай на възникване на неприемливи симптоми след намаляване на дозата или прекъсване на лечението, може да се обмисли възобновяване на приема на преди това предписаната доза. В последствие лекарят би могъл да продължи намаляването на дозата, но по-степенно.

Начин на приложение

Елисеа се прилага веднъж дневно и може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активната субстанция (и) или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Едновременно лечение с неселективни, *необратими* инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано поради риск от серотонинов синдром с възбуда, тремор, хипертермия и др. (виж точка 4.5).

Комбинирането на есциталопрам с обратими MAO-A инхибитори (напр. моклобемид) или *обратимия неселективен* MAO-инхибитор линезолд е противопоказано поради риск от отключване на серотонинов синдром (виж точка 4.5).

Есциталопрам е противопоказан при пациенти, при които е известно, че имат удължаване на QT-интервала или синдром на вроден удължен QT.

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала (виж точка 4.5).

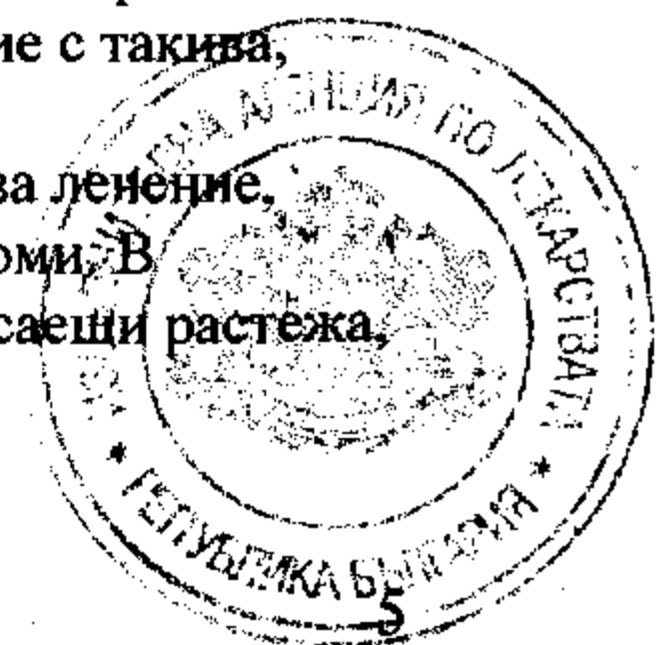
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следните специални предупреждения и предпазни мерки се отнасят до терапевтичния клас СИОПС (Селективни Инхибитори на Обратното Поемане на Серотонина).

Педиатрична популация

Есциталопрам не трябва да бъде използван при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (преобладаващо агресия, противопоставяне и гняв) са били най-често наблюдавани при клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти в сравнение с такива, приемащи плацебо. Ако основавайки се на клиничната необходимост, въпреки всичко се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран за поява на суицидни симптоми. В допълнение, липсват дългосрочни данни за безопасността при деца и юноши, касаещи растежа, съзряването, когнитивното и поведенческото развитие.

Парадоксална тревожност



При някои пациенти с паническо разстройство може да се наблюдава засилване на тревожността в началото на лечението с антидепресанти. Тази парадоксална реакция обикновено отзвучава в продължение на около две седмици при провеждане на продължително лечение. Препоръчва се ниска начална доза с цел да се намали вероятността от анксиогенен ефект (виж точка 4.2).

Гърчове

Есциталопрам следва да се прекрати ако пациентът, получи гърчове след първо приложение или се увеличи честотата им (при пациенти с диагноза епилепсия). СИОПС трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия да бъдат проследявани от близо.

Мания

СИОПС следва да се използват внимателно при пациенти с данни за мания/хипомания. Приемът на СИОПС следва да се прекрати при всеки пациент, преминал в манийна фаза.

Диабет

При пациенти, страдащи от диабет, лечението със СИОПС може да промени контрола върху кръвната захар (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи корекция на инсулина и/или пероралните хипогликемични средства.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат строго наблюдавани до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания, при които есциталопрам се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това, тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

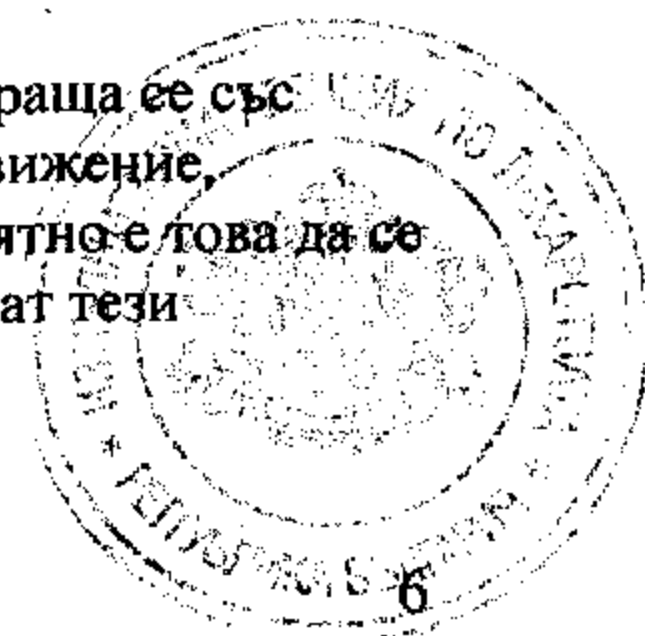
Известно е, че пациентите с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или показващи в значителна степен суицидни идеации, преди започване на лечението са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25 годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства от строго наблюдение на пациентите, и в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите.

Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да се потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на СИОПС/СНРИ се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или мъчително безпокойство и необходимост от често движение, съпроводена с невъзможността са се седи или да се стои неподвижно. Най-вероятно е това да се появи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, увеличението на дозата може да бъде вредно.

Хипонатриемия



Има редки съобщения при употребата на СИОПС за хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон и обикновено изчезва при прекратяване на терапията. Изисква се повишено внимание при рискови пациенти, като например пациентите в старческа възраст, пациентите с цироза или, ако приемат едновременно други лекарствени продукти, за които е известно, че могат да предизвикват хипонатриемия.

Кръвоизливи

Има съобщения за кожни хеморагични нарушения като например ексимози и пурпура при употребата на СИОПС. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат СИОПС особено при едновременна употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, за които е известно, че нарушават тромбоцитните функции (напр. атипични невролептици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти със склонност към кървене.

ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Клиничният опит при едновременното приложение на СИОПС и ЕКТ е ограничен, поради което се препоръчва повишено внимание.

Серотонинов синдром

Препоръчително е повишено внимание при успоредното прилагане на есциталопрам с лекарствени продукти, които имат серотонинергични ефекти като суматриптан и други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, използващи СИОПС успоредно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация от симптоми като безпокойство, тремор, миоклонус и хипертермия са показателни за развитието на това състояние. Ако това възникне, лечението със СИОПС и серотонинергичния лекарствен продукт трябва да се прекрати незабавно и да започне симптоматично лечение.

Жълт кантарион

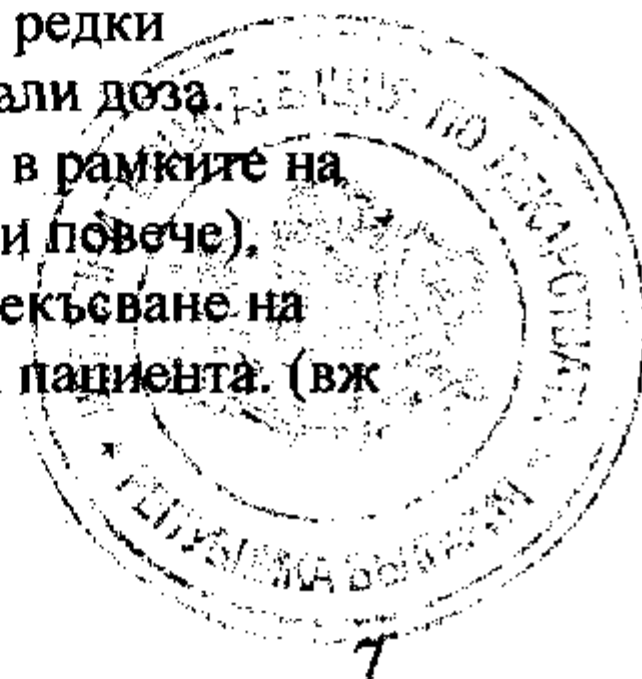
Едновременната употреба на СИОПС и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика повишаване на честотата на нежелани лекарствени реакции (виж точка 4.5).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението

Симптоми на отнемане при спиране на лечението са често срещани, особено в случаите на внезапно прекъсване (вижточка 4.8). При клиничните проучвания нежеланите реакции, наблюдавани при прекъсване на лечението са регистрирани приблизително при 25% от пациентите, лекувани с есциталопрам и при 15 % от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от поява на симптоми на отнемане би могъл да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението, както и темпото на редуциране на дозата. Замайност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за удар от електрически ток), смущения на съня (включително безсъние и прекомерно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални разстройства са най-често докладваните реакции. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но въпреки това при някои пациенти те могат да бъдат тежки по характер. Тези симптоми обичайно настъпват в рамките на първите няколко дни след прекъсване на лечението, но съществуват и редки съобщения за подобни симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали доза. Най-общо тези симптоми са със самозатихващ характер и обикновено отзвучават в рамките на две седмици, но в някои случаи те могат да бъдат по-продължителни (2-3 месеца и повече). Следователно се препоръчва есциталопрам да бъде постепенно намаляван при прекъсване на лечението за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента. (вж „Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението”).

Коронарна болест



Поради ограничен клиничен опит се препоръчва повишено внимание при пациенти с коронарна болест на сърцето (виж точка 5.3).

Удължаване на QT интервала

Установено е, че есциталопрам причинява доза-зависимо удължаване на QT-интервала. Случаи на удължаване на QT интервала и камерни аритмии, включително torsade de pointes са били съобщени по време на пост-маркетинговия период, предимно при пациенти от женски пол, с хипокалиемия, или със съществуващо преди това удължаване на QT интервала или други сърдечни заболявания (виж точки 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сигнификантна брадикардия, или при пациенти с наскоро преживян остър миокарден инфаркт или декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитните нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия увеличават риска от злокачествени аритмии и трябва да се коригират, преди да е започнало лечение с есциталопрам. При лечение на пациенти със стабилно сърдечно заболяване, преди започване на лечението следва да се обсъди ЕКГ преглед.

Ако се появят признаци на сърдечна аритмия по време на лечението с есциталопрам, лечението трябва да се прекрати и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

СИОПС, включително есциталопрам, могат да имат ефект върху размера на зеницата в резултат на мидриаза. Този мидриатичен ефект има потенциал да се стесни ъгъла на окото, което води до повишаване на вътреочното налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени към това пациенти. Затова есциталопрам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Лактоза

Елицеа съдържа лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, на Ларр лактозен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказани комбинации:

Необратими неселективни MAO инхибитори

Има съобщения за сериозни реакции при пациенти, приемали СИОПС в комбинация с неселективен, необратим моноаминоксидазен инхибитор (MAO-инхибитор), както и при пациенти наскоро прекратили приема на СИОПС и започнали лечение с такива MAO-инхибитори (виж точка 4.3). В някои от случаите пациентът е развил серотонинов синдром (виж точка 4.8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни, необратими MAO-инхибитори. Лечението с есциталопрам следва да започне 14 дни след прекратяване приема на необратими MAO-инхибитори. Лечението с неселективни, необратими MAO инхибитори може да започне най-рано 7 дни след прекратяване на приема на есциталопрам.

Обратим, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риска от серотонинов синдром, комбинирането на есциталопрам с MAO-A инхибитор като моклобемид е противопоказано (виж точка 4.3). Ако такава комбинация е доказано нужна, тя трябва да се започне при най-ниската препоръчвана доза и при засилено клинично наблюдение.

Необратим, неселективен MAO-A инхибитор (линезолид)



Антибиотикът линезолид представлява обратим, неселективен МАО-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с есциталопрам. В случай на необходимост от комбиниране с есциталопрам, антибиотикът трябва да се дава в минимални дози и при строго клинично наблюдение (виж точка 4.3).

Необратим, селективен МАО-В инхибитор (сележилин)

При комбиниране със сележилин (необратим МАО-В инхибитор) се изисква повишено внимание поради риска от развитие на серотонинов синдром. Сележилин е бил прилаган безопасно в доза до 10 mg/дневно едновременно с рацемичен циталопрам.

Удължаване на QT интервала

Не са провеждани фармакокинетични и фармакодинамични проучвания с есциталопрам, в комбинация с други лекарствени продукти, които удължават QT интервала. Адитивен ефект на есциталопрам и тези лекарствени продукти не може да бъде изключен. Поради това, едновременното приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като антиаритмици клас IA и III, антипсихотици (напр. производни на фенотиазин, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, някои антимикуробни агенти (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, лечение с антималярийни лекарства особено халопантрин), някои антихистамини (астемизол, мизоластин), е противопоказана.

Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти:

Едновременната употреба със серотонинергични лекарствени продукти (напр. трамадол, суматриптан и други триптани) може да доведе до серотонинов синдром.

Лекарствени продукти, понижаващи прага на гърчове

СИОПС могат да понижат прага на гърчове. Препоръчително е повишено внимание при успоредно прилагане на други лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг (напр антидепресанти (трициклични, СИОПС), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлоквин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Има съобщения за засилване на ефекта при едновременна употреба на СИОПС и литий или триптофан, поради което едновременното приложение на СИОПС и тези лекарствени продукти трябва да се предприема с повишено внимание.

Жълт кантарион

Едновременната употреба на СИОПС и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика по-висока честота на нежелани реакции (виж точка 4.4).

Хеморагии

При комбиниране на есциталопрам с перорални антикоагуланти може да настъпи промяна в антикоагулантния ефект. При пациентите, получаващи антикоагулантно лечение, трябва внимателно да се мониторира коагулационния статус при започване или спиране на есциталопрам (виж точка 4.4). Едновременното приложение с нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) може да засили тенденцията към кървене. (виж точка 4.4)

Алкохол

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Както при други психотропни лекарствени продукти обаче, комбинацията с алкохол не е препоръчителна.

Лекарствени продукти, предизвикващи хипокалиемия/хипомагнезиемия



Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба с лекарствени продукти, индуциращи хипокалиемия/хипомагнезиемия тъй като тези състояния повишават риска от злокачествени аритмии (виж точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Повлияване на фармакокинетиката на есциталопрам от други лекарствени продукти

Метаболизмът на есциталопрам се медира основно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 могат също да имат отношение към метаболизма на есциталопрам, но в по-малка степен.

Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) изглежда частично се катализира от CYP2D6.

Едновременното приложение на есциталопрам с омепразол 30 mg веднъж дневно (CYP2C19 инхибитор) води до умерено (приблизително 50%) увеличение на плазмените концентрации на есциталопрам.

Едновременното приложение на есциталопрам с циметидин 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен инхибитор) довежда до умерено (приблизително 70%) увеличение на плазмените концентрации на есциталопрам. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на есциталопрам в комбинация с циметидин. Коригиране на дозата може да бъде оправдано.

Следователно, изисква се повишено внимание при едновременна употреба с CYP2C19 инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, лансопразол, тиклопидин) или циметидин. Въз основа на мониторирането на нежеланите реакции при едновременно лечение може да се наложи намаление на дозата.

Ефект на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на есциталопрам с други лекарствени продукти, които се метаболизират от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс, напр. флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използват при сърдечна недостатъчност) или някои въздействащи на ЦНС лекарствени продукти, метаболизиращи се главно чрез CYP2D6, напр. антидепресанти като дизипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да се наложи корекция на дозата.

Едновременното приложение с дезипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно увеличаване на плазмените концентрации на тези два CYP2D6 субстрата.

In vitro проучванията също така показват, че есциталопрам може да предизвика слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

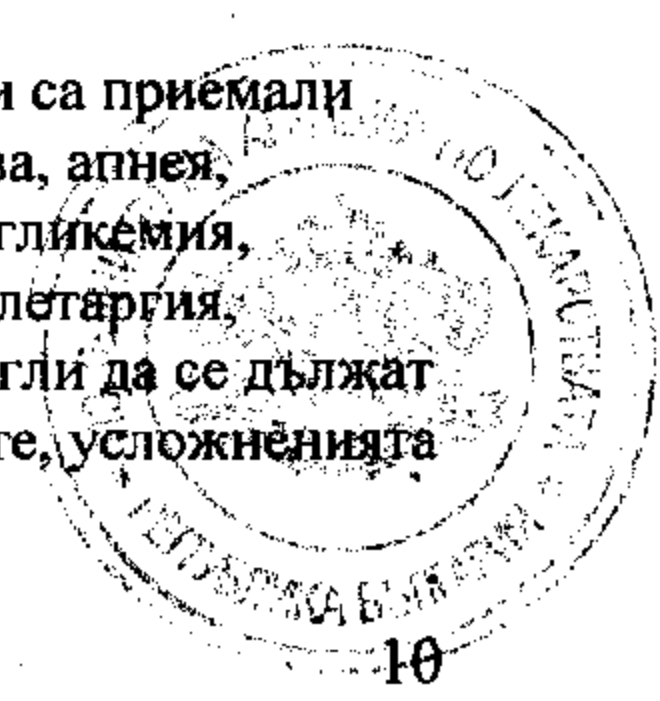
Бременност

Съществуват недостатъчно данни за прилагането на есциталопрам при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Есциталопрам не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо и само след внимателна преценка за съотношението полза/риск.

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката е приемала есциталопрам през късните етапи на бременността, особено през третия триместър. Внезапното прекъсване на приема трябва да се избягва по време на бременност.

Следните симптоми биха могли да се наблюдават при новородени, чиито майки са приемали СИОПС/СНРИ в късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, трудности при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност, затруднено заспиване. Тези симптоми биха могли да се дължат на серотонинергични ефекти или симптоми на отнемане. В повечето от случаите, усложненията започват веднага или скоро (<24 часа) след раждането.



Епидемиологичните данни сочат, че употребата на СИОПС (SSRIs) по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от развитие на белодробна хипертония при новородени (БХН). Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1000 бременности. В общото население по време на бременност могат да се развият 1-2 случая на БХП на 1000.

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в майчината кърма. Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Фертилитет

Данните при животни са показали, че циталопрам може да повлияе качеството на спермата (виж точка 5.3).

Случаите при хора с някой СИОПС са показали, че влиянието върху качеството на спермата е обратимо.

За сега не е наблюдавано влияние върху човешкият фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки, че есциталопрам е показал, че не уврежда интелекта или психомоториката, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне преценката или уменията. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за потенциален риск от повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са най-чести през първата или втората седмица от лечението и обикновено намаляват по интензитет и честота при продължително лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

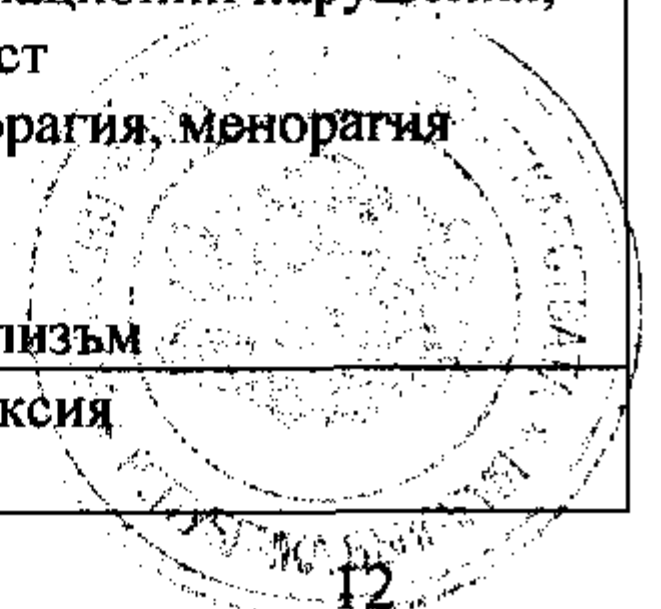
Нежеланите реакции, известни за СИОПС и също така докладвани за есциталопрам от плацебо-контролирани клинични проучвания или като спонтанни пост-маркетингови събития са изброени по-долу по система орган клас и честота.

Честотите са взети от клинични проучвания; те не са плацебо-контролирани.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Систематизиране по органини класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Недостатъчна секреция на АДХ
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, увеличен апетит, повишаване на теллото
	Нечестии	отслабване
	С неизвестна честота	хипонатриемия, анорексия
Психични нарушения	Чести	Тревожност, безпокойство, абнормно сънуване, Намалено либидо Жени:аноргазмия

	Нечести Редки С неизвестна честота	Бруксизъм, възбуда, нервност, панически пристъп, обърканост Агресия, деперсонализация, халюцинации Мания, мисли за самоубийство, суицидно поведение ²
Нарушения на нервната система	Много чести Чести Нечести Редки С неизвестна честота	Главоболие Инсомния, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор нарушения на вкуса, нарушения на съня, синкоп Серотонинов синдром Дискинезия, нарушение на движенията, гърчове, психомоторно безпокойство/ акатизия ¹
Нарушения на очите	Нечести	Мидриаза, нарушения на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести Редки С неизвестна честота	Тахикардия Брадикардия Електрокардиографско удължаване на QT интервала, камерна аритмия включително torsade de pointes
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести Нечести	Синузит, прозяване епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Чести нечести	гадене Дария, запек, повръщане, сухота в устата Стомашно-чревно кървене (включително ректални хеморагии)
Хепато-билиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, обнормни тестове за чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Нечести С неизвестна честота	Увеличено потене Уртикария, алопеция, обрив, пруритус Ехимоза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести	Артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести Нечести С неизвестна честота	Мъже: Еякулационни нарушения, Импотентност Жени: метрорагия, менорагия Галакторея Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Нечести	Умора, пирексия Едем



¹ Тези събития са съобщавани за терапевтичния клас SSRIs.

² Има случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с есциталопрам или скоро след спиране на лечението (виж точка 4.4).

Удължаване на QT интервала

Случаи на удължаване на QT интервала и камерни аритмии, включително torsade de pointes са били съобщени по време на пост-маркетинговия период, предимно при пациенти от женски пол, с хипокалиемия, или с предварително съществуващо удължаване на QT интервала или други сърдечни заболявания (виж точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Ефекти на класа

Епидемиологични проучвания, провеждани главно при пациенти на 50-годишна възраст и по-възрастни, показват повишен риск от фрактури на костите при пациенти, приемащи СИОПС и СНРИ. Механизмът, водещ до този риск не е известен.

Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Прекъсването на СИОПС/СНРИ (особено, ако е рязко) обичайно води до симптоми на отнемане. Замаяност, сензорни нарушения (включително инсомния или интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални разстройства са най-често докладваните реакции. Най-общо тези събития са леки до умерени и самозатихващи, но при някои пациенти те биха могли да бъдат тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва, когато нуждата от лечение с есциталопрам отпадне, да се извърши постепенно спиране чрез намаляване на дозата. (виж раздел 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Токсичност

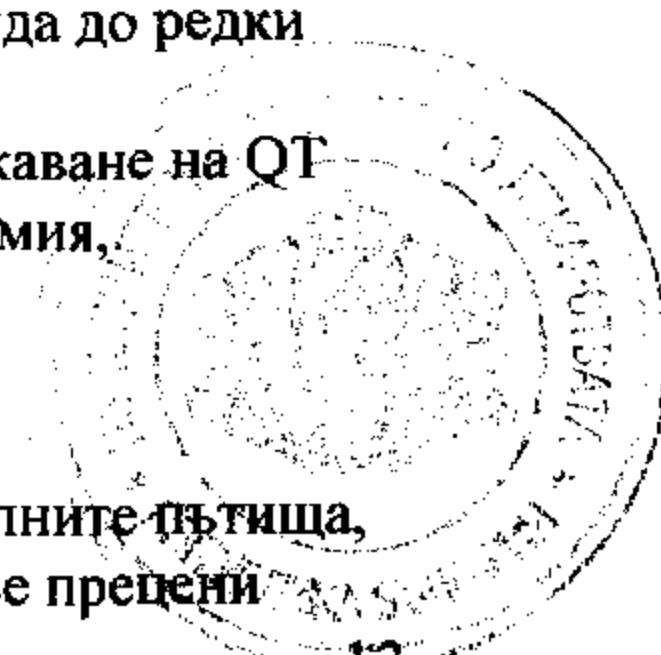
Клиничните данни за предозиране на есциталопрам са ограничени и в много случаи включват едновременно предозиране с други лекарства. В болшинството от случаите са докладвани леки симптоми или липса на симптоми. Фатални случаи на предозиране само с есциталопрам са били докладвани рядко. Болшинството от случаите включват едновременно предозиране с други лекарствени продукти. Дози между 400 и 800 mg есциталопрам, приети без други лекарства не са довели до тежки симптоми.

Симптоми

Симптомите при докладваните случаи на предозиране с есциталопрам включват главно симптоми, свързани с централната нервна система (от замаяност, тремор и възбуда до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревния тракт (гадене/повръщане) и сърдечно-съдовата ситема (хипотензия, тахикардия, удължаване на QT интервала и аритмия) и нарушаване на електролитно-солевия баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

Лечение

Няма специфичен антидот. Необходимо е да се възстановят и поддържат дихателните пътища, да се осигури адекватно кислородно снабдяване и респираторната функция. Да се прецени



необходимостта от използване на активен въглен и стомашна промивка. След перорален прием трябва да се направи стомашно промивка при първа възможност. Препоръчва се и мониториране на сърдечните и жизнените показатели успоредно с общите симптоматични поддържащи мерки. Препоръчително е ЕКГ мониториране в случай на предозиране, при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност / брадиаритмии, при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които удължават QT интервала, или при пациенти с променен метаболизъм, напр. чернодробно увреждане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина. АТС код: N06AB10

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-НТ) с висок афинитет към първичното място на свързване. С 1000 пъти по-нисък афинитет той също се свързва с алостеричното място за свързване на серотониновия транспортер.

Есциталопрам няма или притежава слаб афинитет спрямо редица рецептори, включително 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α₁-, α₂-, β-адренорецептори, хистаминовите H₁, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиоидните рецептори. Инхибирането на обратното поемане на 5-НТ е единственият механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клиничните ефекти на есциталопрам.

Фармакодинамични ефекти

При двойно-сляпо, плацебо-контролирано ЕКГ проучване при здрави индивиди, промяната от изходното ниво в QTc (Fridericia-корекция), е 4,3 msec (90% CI: 2,2, 6,4) при доза от 10 mg/ден и 10,7 msec (90 % CI: 8,6, 12,8) при дози над терапевтичната от 30 mg / ден (виж точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клинична ефективност

Голям депресивен епизод

Установено е, че есциталопрам е ефективен при лечение на голям депресивен епизод в острата фаза в три от четири двойно-слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8-седмици) проучвания. В дългосрочно проучване за предотвратяване на рецидив, 274 пациенти, които са отговорили на лечението по време на началната 8-седмична фаза на лечение в условията на отворен опит с есциталопрам 10 или 20 mg/ден, са случайно подбрани да продължат терапията със същата доза есциталопрам или с плацебо за период до 36 седмици. В това проучване при пациентите, продължили да приемат есциталопрам се установява значимо по-дълъг интервал от време преди настъпване на рецидив през следващите 36 седмици спрямо тези, получавали плацебо.

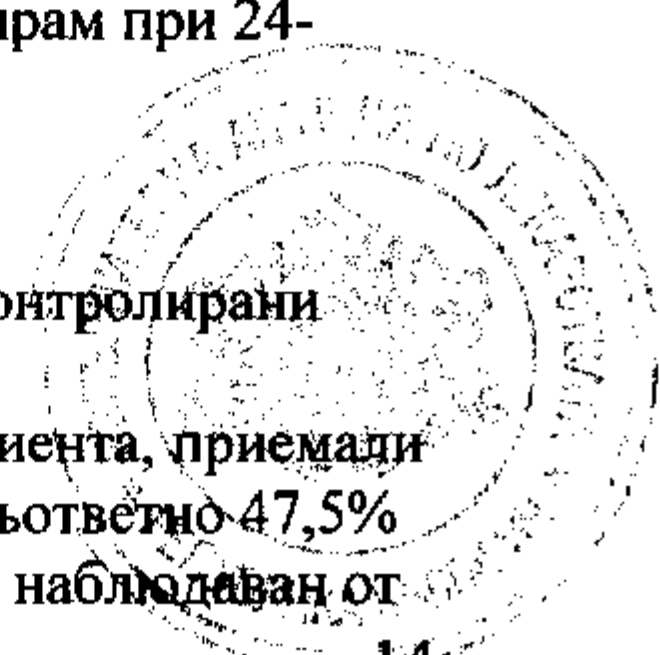
Социално тревожно разстройство

Есциталопрам е показал ефективност както при три краткосрочни (12-седмични) проучвания, така и при 6 месечно проучване за предотвратяване на рецидив при пациенти със социално тревожно разстройство. Установена е ефективността на 5, 10 и 20 mg есциталопрам при 24-седмично проучване за определяне на дозата.

Генерализирано тревожно разстройство

Есциталопрам в дози 10 и 20 mg/ден е ефективен в четири от четири плацебо-контролирани проучвания.

В обобщените данни от три проучвания със сходен дизайн, включващи 421 пациента, приемали есциталопрам и 419 пациента, приемали плацебо, на терапията са отговорили съответно 47,5% и 28,9% , а съответно 37,1% и 20,8% са достигнали ремисия. Постоянен ефект е наблюдаван от



седмица 1. Поддържане на ефективността на есциталопрам 20 mg/ден е демонстрирана в 24-до 76-седмично рандомизирано проучване за поддържане на ефективността при 373 пациента, които са отговорили на терапията при първоначално 12-седмично лечение при отворено проучване.

Обсесивно-компулсивно разстройство

При рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване, 20 mg/ден есциталопрам е показал разлика с плацебо по Y-BOCS общ сбор точки след 12 седмици. След 24 седмици както 10 mg, така и 20 mg/ден есциталопрам демонстрират предимство в сравнение с плацебо.

Предотвратяване на релапс е било демонстрирано за 10 mg и 20 mg/ден есциталопрам при пациенти, като са реагирани на есциталопрам през 16-седмично открито проучване и които са продължили участието си в 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна и не зависи от приема на храна. (Средно време за достигане на максимални концентрации (средно T_{max}) е 4 часа след многократно приложение). Както при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да е около 80%.

Разпределение

Обемът на разпределение ($V_{d,\beta}/F$) след перорално приложение е около 12 до 26 L/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и неговите метаболити.

Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб до деметилрани и ди-деметилрани метаболити. И двата метаболита са фармакологично активни. Освен това азотът може да се окисли до метаболита азотен оксид. И основното съединение, и метаболитите се екскретират частично под формата на глюкорониди. След многократно дозиране средните концентрации на деметилраните и ди-деметилрани метаболити са обикновено 28-31% и <5%, съответно от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам до деметилрания метаболит се медира предимно от CYP2C19. Известен принос могат да имат и ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2\beta}$) след многократно дозиране е около 30 часа и пероралният плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0,6 L/min. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Счита се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират както през черния дроб, така и през бъбреците, като основната част от дозата се отделя под формата на метаболити с урината.

Линейност

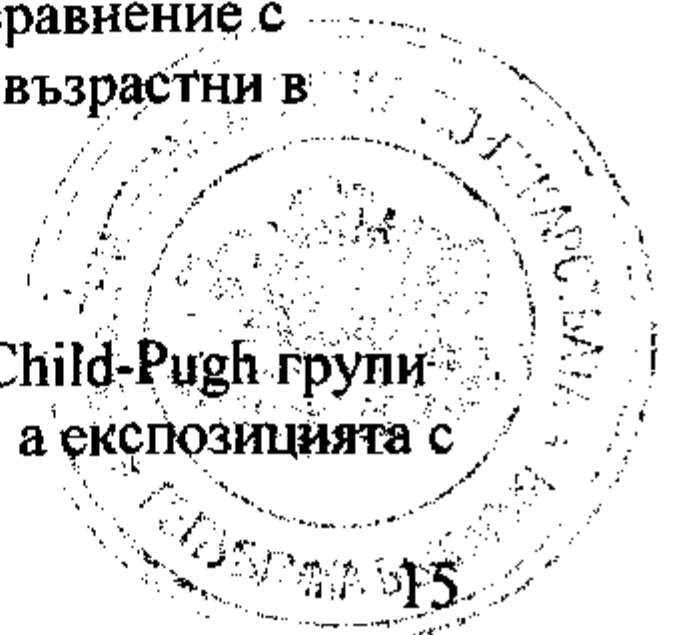
Фармакокинетиката е линейна. Стационарни плазмени нива се достигат за около 1 седмица. Средните стационарни плазмени концентрации от 50 pmol/L (средно от 20 до 125 pmol/L) се достигат при дневна доза от 10 mg.

Пациенти в старческа възраст (> 65 years)

Есциталопрам изглежда се елиминира по-бавно при по-възрастни пациенти в сравнение с млади индивиди. Системната експозиция (AUC) е с около 50 % по-високо при възрастни в сравнение със здрави млади доброволци. (виж точка 4.2).

Намалена чернодробна функция

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (класификация Child-Pugh групи А и В), полуживотът на есциталопрам е бил приблизително два пъти по-дълъг, а експозицията с



около 60% по-висока, отколкото при субекти с нормална чернодробна функция (виж точка 4.2).

Намалена бъбречна функция

При рацемичния циталопрам се наблюдават по-дълъг полуживот и минимално увеличение на експозицията при пациенти с намалена бъбречна функция (CL_{cr} 10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но могат да бъдат повишени. (виж точка 4.2).

Полиморфизъм

Установено е, че слабите метаболизатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-високи плазмени концентрации на есциталопрам отколкото мощните метаболизатори. Не е наблюдавана значима промяна в експозицията при слаби метаболизатори по отношение на CYP2D6 (виж точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не е провеждана цялостна конвенционална схема от предклинични проучвания с есциталопрам, тъй като обединяващите токсикокинетични и токсикологични проучвания с есциталопрам и циталопрам, проведени при плъхове са показали сходен профил. Ето защо цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана към есциталопрам.

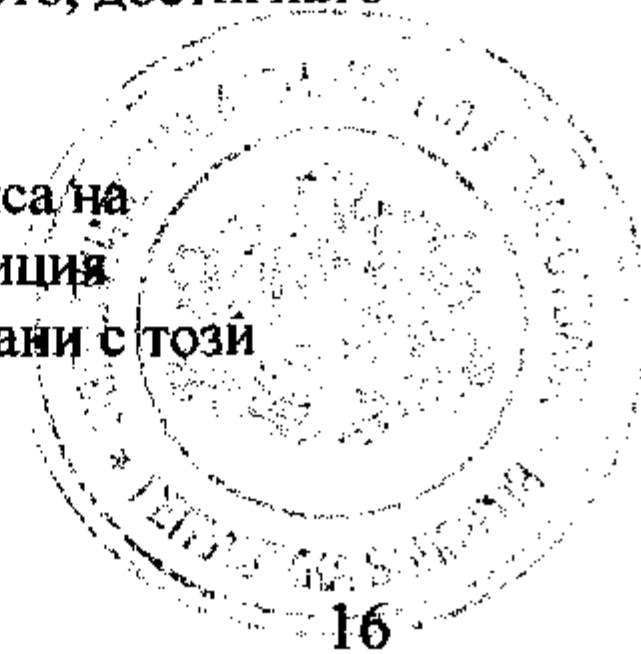
При сравнителни токсикологични проучвания с плъхове, есциталопрам и циталопрам са предизвикали кардиотоксичност, включително застойна сърдечна недостатъчност, след проведено лечение в продължение на няколко седмици като са използвани дозировки, които предизвикват и обща токсичност. Изглежда, че кардиотоксичността корелира с пиковите плазмени концентрации отколкото със системното излагане (AUC).

Пиковите плазмени концентрации на ниво без ефект са надхвърляли (8-кратно) тези, достигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е била само 3- до 4-пъти по-висока от излагането, достигнато при клинично използване. За циталопрам AUC-стойностите за S-енатиомера са били 6- до 7-пъти по-високи от излагането, достигнато при клинично използване. Находките са най-вероятно свързани с прекалено влияние върху биогенните амини, т.е. вторично при първичните фармакологични ефекти, което обуславя хемодинамични ефекти (редуциране на коронарния кръвоток) и исхемия. Точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове обаче не е ясен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клинични проучвания с есциталопрам не показва, че тези находки имат някаква клинична връзка.

При провеждане на лечение за по-дълги периоди с есциталопрам и циталопрам е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани като бял дроб, епидидими черен дроб на плъхове. Находките за епидидим и черен дроб са наблюдавани при излагане сходно с това у човек. Ефектът е обартим след прекратяване на лечението. При животни е наблюдавано натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при употребата на редица катионни амфифилни лекарства. Не е известно дали този феномен се наблюдава и при хората.

В еволюционното проучване за токсичност при плъхове са установени ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и обратимо забавяне на осификацията) при излагане в условията на AUC надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба. Не е наблюдавана повишена честота на малформации. При- и постнатално проучване е показало намалена преживяемост през лактационния период при излагане в условията на AUC надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба.

Проучвания с животни са показали намаляване на фертилитетния индекс и индекса на бременност, намаляване броя на имплантацияте и анормална сперма, при експозиция превишаваща експозицията при хора. Няма налични данни при животните, свързани с този аспект при есциталопрам.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Кросповидон
Повидон
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано царевично нишесте
Магнезиев стеарат

Филмиращо покритие:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (OPA/Al/PVC фолио – Al фолио): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 и 200 филмирани таблетки, кутия.
Бял таблетен контейнер (HDPE) с PP запушалка: 250 филмирани таблетки, кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.
Всеки неизползван медицински продукт или отпаден материал трябва да се унищожава в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090434
20090435
20090436



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.10.2009 год.

Дата на последно подновяване: 30.04.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

