

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20090301

Разрешение №

1-3238 / 22-10-2015

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есопрекс 10 mg филмирани таблетки
Esoprex 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есопрекс 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (escitalopram), като оксалат (as oxalate)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Есопрекс 10 mg: Овална (прибл. 8,1 x 5,6 mm), бяла, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.

Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Лечение на обсесивно-компулсивно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността на дневни дози над 20 mg не е установена.

Есопрекс се прилага като единична дневна доза и може да се приема със или без храна.

Големи депресивни епизоди

Обичайната доза е 10 mg един път 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 антидепресивен отговор. След преминаване на симптомите е необходимо лечение в продължение на поне 6 месеца за утвърждаване на резултата.

Паническо разстройство с или без агорафобия

През първата седмица се препоръчва начална доза от 5 mg, преди дозата да се повиши на 10 mg дневно. Дозата може да бъде допълнително увеличена, до максимално 20 mg дневно, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

Максималната ефикасност се достига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.



Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg един път дневно. Обикновено са необходими 2-4 седмици за постигане облекчаване на симптомите. След това, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде намалена до 5 mg или повишена до максимално 20 mg дневно.

Социалното тревожно разстройство е заболяване с хроничен курс на протичане и за утвърждаване на отговора се препоръчва лечение в продължение на 12 месеца. Отговорът на дългосрочно 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 следва да бъдат преоценявани през редовни интервали от време.

Социалното тревожно разстройство представлява добре дефиниран диагностичен термин на специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекомерна боязливост. Фармакотерапията е показана само, когато разстройството значително влияе върху професионалните и социални дейности.

Мястото на това лечение в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е било предмет на оценка. Фармакотерапията е част от цялостната терапевтична стратегия.

Генерализирано тревожно разстройство

Началната доза е 10 mg веднъж 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 у пациенти, приемащи 20 mg дневно. Ползите от лечението и дозите трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали (виж точка 5.1)

Обсесивно-компулсивно разстройство

Началната доза е 10 mg един път дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде повишена максимално до 20 mg дневно.

Тъй като ОКР е хронично заболяване, пациентите трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително, до изчезване на симптомите.

Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани през редовни интервали от време (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Първоначалната доза е 5 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 20 mg дневно (вж. т. 5.2).

Ефикасността на Есопрекс при социално тревожно разстройство не е проучена при пациенти в старческа възраст.

Деца и юноши (под 18 години)

Есопрекс не трябва да се използва за лечение на деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.4).

Намалена бъбречна функция

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Изисква се повишено внимание при пациенти с тежко намалена бъбречна функция (CL_{CR} под 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Намалена чернодробна функция

Препоръчва се начална доза от 5 mg дневно за първите две седмици лечение при пациенти с леко или средно тежко чернодробно увреждане. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента 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 (вж. 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 отговор на пациента, дозата може да бъде повишена до 10 mg дневно (вж. точка 5.2).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението

Внезапното прекратяване на лечението трябва да се избягва. При прекратяване на лечението с есциталопрам, дозата трябва да се намалява постепенно за период поне от една до две седмици, с цел да се намали рискът от симптоми на отнемане (вж. точка 4.4 и 4.8). Ако след намаляване на дозата или прекратяване на лечението се появят симптоми, тежки за понасяне, може да се обмисли връщане към предходната предписана доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-постепенно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към есциталопрам или някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.

Едновременното лечение с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано поради риск от серотонинов синдром с тревога, тремор, хипертермия и др. (вж. точка 4.5).

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

Есциталопрам е противопоказан при пациенти с установен удължен QT – интервал или вроден удължен QT – синдром.

Есциталопрам е противопоказан заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT – интервала (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следните специални предупреждения и предпазни мерки се отнасят до терапевтичния клас SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors) - СИОПС (Селективни Инхибитори на Обратното Поемане на Серотонина)

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Есопрекс не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Суицидното поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (главно агресия, опозиционно поведение и гняв) се наблюдава по-често при клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въз основа на клиничните нужди, независимо от това, се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се проследява внимателно за появата на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Парадоксална тревожност

При някои пациенти с паническо разстройство може да се наблюдава симптоми на засилена тревожност в началото на лечението с антидепресанти. Парадоксалните реакции обикновено отзвучават до две седмици при продължаване на лечението. Препоръчва се ниска начална доза и намаляване вероятността от анксиогенен ефект (вж. точка 4.2).



Гърчове

Приемът на лекарствения продукт трябва да бъде преустановен при всеки пациент получил гърчове за първи път или в случай на повишена честота на гърчовете (за пациенти с предишна диагноза за епилепсия).

SSRI трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациенти с контролирана епилепсия трябва да бъдат внимателно проследявани.

Мания

SSRI трябва да се използват внимателно при пациенти с анамнеза за мания/хипомания.

Прилагането на SSRI трябва да бъде преустановено при всеки пациент преминал в манийна фаза.

Диабет

При пациенти с диабет лечението с SSRI може да промени гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи корекция на дозата инсулин и/или пероралните хипогликемични средства.

Суицидни опити/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията е свързана с повишен риск за суицидни мисли, самонараняване и суицидни опити (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да се проследяват внимателно до настъпването на такова подобрение.

Обичайният клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи от възстановяването.

Другите психиатрични състояния, за които се предписва есциталопрам, могат също да са свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това, тези състояния могат да са коморбидни на голямото депресивно разстройство. Същите предпазни мерки, съблюдавани при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство, следователно трябва да се съблюдават, когато се лекуват пациенти с други психиатрични разстройства.

За пациентите с анамнеза за суицидни събития или показващите значителна степен на суицидна идеация преди започване на лечението е известно, че са с по-голям риск за суицидни мисли или суицидни опити и трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението. Един метаанализ на плацебо контролираните клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години. Лекарствената терапия трябва да се съпътства от внимателно проследяване на пациентите и особено на тези с висок риск специално в ранните етапи на лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и оказващите грижи на пациентите) трябва да бъдат предупредени за нуждата от проследяване за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и трябва незабавно да потърсят медицински съвет, ако са налични тези симптоми.

Акатизия/психомоторно неспокойство

Прилагането на SSRI/SNRI се свързва с появата на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощаващо неспокойствие и необходимост от често движение, съпроводена от неспособност да се стои спокойно в седнало или изправено положение. Това настъпва най-често в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да е пагубно.

Хипонатриемия

Хипонатриемия, вероятно поради недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), се съобщава рядко при приложение на SSRI, като обикновено изчезва при прекратяване на лечението. Изисква се повишено внимание при рискови пациенти, като такива в старческа възраст, пациенти с цирроза или лекувани едновременно с лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват хипонатриемия.

Кръвоизливи



При лечение с SSRI има съобщения за аномалии с кожно кървене, като екхимози и пурпура. Препоръчва се повишено внимание при пациенти лекувани с SSRI, особено при едновременна употреба с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол), а също и при пациенти със склонност към кървене.

ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Клиничният опит при едновременно провеждано лечение с SSRI и ЕКТ е ограничен, поради което препоръчва повишено внимание.

Серотонинов синдром

Препоръчително е внимание при едновременното прилагане на есциталопрам и лекарствени продукти със серотонинергични ефекти като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи серотонинов синдром е наблюдаван при пациенти, използващи SSRI едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация от симптоми като тревожност, тремор, миоклонус и хипертермия може са показателни за развитието на това състояние. Ако се случи това, лечението с SSRI и серотонинергичния лекарствен продукт трябва да се преустанови незабавно и да се започне симптоматично лечение.

Жълт кантарион

Едновременната употреба на SSRI и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика повишена честота на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.5).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението

Симптомите на отнемане при прекратяване на лечението са чести, особено ако прекратяването е внезапно (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при преустановяване на лечението, се появяват при приблизително 25% от пациентите лекувани с есциталопрам и 15% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от поява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението и скоростта на понижаване на дозата. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за електрошок), нарушения на съня (включително безсъние и напрегнати сънища), безпокойство или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, объркване, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения са най-често съобщаваните реакции. Обикновено тези симптоми са леки до умерено тежки, като обаче при някои пациенти могат да бъдат тежки по интензитет.

Те обикновено настъпват в рамките на първите няколко дни от спирането на лечението, но има много редки съобщения на такива симптоми при пациентите, които са пропуснали доза по невнимание. По принцип тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои хора те могат да са по-продължителни (2-3 месеца или повече). Затова е препоръчително есциталопрам да се намалява постепенно при спиране на лечението за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента (вж. „Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението“, точка 4.2).

Коронарна сърдечна болест

Поради ограничения клиничен опит, се препоръчва повишено внимание при пациенти с коронарна болест на сърцето (вж. точка 5.3).

Удължен QT- интервал

Установено е, че есциталопрам предизвиква дозо-зависимо удължаване на QT- интервала.



Случаи на удължен QT- интервал и камерна аритмия включително torsade de pointes са били докладвани по време на пост-маркетинговия период, предимно при жени, с хипокалиемия, или предшестваш QT-интервал или други сърдечни заболявания (вж. т. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препоръчва се внимание при пациенти със значителна брадикардия или при пациенти със скорошен остър инфаркт на миокарда или декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия повишават риска от злокачествена аритмия и трябва да се коригират преди да започне лечението с есциталопрам.

Преди да започне лечението на пациенти с хронично сърдечно заболяване, трябва да се обсъди ECG преглед.

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

Закритоъгълна глаукома

Селективните Инхибитори на Обратното Поемане на Серотонина, включително есциталопрам, могат да имат ефект върху големината на зеницата при мидриаза. Този мидриазен ефект има потенциал да стесни ъгъла на окото, което води до повишаване на вътреочното налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. За това, есциталопрам трябва да се използва внимателно при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказани комбинации:

Необратими неселективни MAO инхибитори

Има съобщения за сериозни реакции при пациенти прилагали SSRI в комбинация с неселективен, необратим моноаминооксидазен инхибитор (MAOI), и при пациенти, които наскоро са преустановили лечението с SSRI и са започнали лечение с MAOI (вж. точка 4.3). В някои от случаите пациентът е развил серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни необратими MAO-инхибитори. Лечението с есциталопрам може да започне 14 дни след прекратяване на лечение с необратими MAO- инхибитори. Трябва да има интервал, не по-малък от 7 дни след спиране на лечение с есциталопрам, преди да се започне лечение с неселективни, необратими MAO- инхибитори.

Обратим, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риск от серотонинов синдром, комбинирането на есциталопрам с MAO-A инхибитор като моклобемид е противопоказано (вж. точка 4.3). Ако комбинацията е безспорно необходима, трябва да се започне с минималната препоръчителна доза и засилено клиничното наблюдение.

Обратим, неселективен MAO-инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с есциталопрам. Ако комбинацията е безспорно необходима, трябва да се приложи в минималните препоръчителни дози и при непрекъснато клинично наблюдение (вж. точка 4.3).

Необратим, селективен MAO-B инхибитор (селегилин)

При комбинация със селегилин (необратим MAO-B инхибитор) се изисква повишено внимание, поради риск от развитие на серотонинов синдром. Дози селегилин до 10 mg/ден са прилагани безопасно едновременно с рацемичен циталопрам.

Удължен QT-интервал

Фармакокинетични и фармакодинамични проучвания на есциталопрам в комбинация с други лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала не са били провеждани. Адитивен ефект на есциталопрам и тези лекарствени продукти не може да се изключи. Следователно, едновременното приложение на есциталопрам с удължаващи QT-интервала лекарствени продукти като Клас IA и III



антиаритмици, антипсихотици, (напр. фенотиазинови производни, примозид, халоперидол), трициклически антидепресанти, някои антимикробни лекарства (напр., спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярийно лечение, особено халофантрин), някои антихистамини (астемизол, мизоластин), е противопоказно.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти

Едновременното приложение със серотонинергични лекарствени продукти (напр. трамадол, суматриптан и други триптани) може да предизвика появата на серотонинов синдром.

Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг

SSRIs могат да понижат гърчовия праг. Препоръчително е повишено внимание при едновременно приложение с други лекарствени продукти, които могат да понижат гърчовия праг (напр. антидепресанти (трициклически, SSRI), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлоквин, бупропион и трамадол.

Литий, триптофан

Има съобщения за усилване на ефекта при приложение на SSRI заедно с литий или триптофан, поради което едновременното приложение на SSRI с тези лекарствени продукти трябва да става с повишено внимание.

Жълт кантарион

Едновременното приложение на SSRI и билкови продукти съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

Кръвоизлив

Могат да се проявят ефекти на променени антикоагулантни свойства при комбинирането на есциталопрам с перорални антикоагуланти. При пациенти, получаващи перорална антикоагулантна терапия, трябва внимателно да се наблюдава коагулационния статус при започване или спиране на есциталопрам (вижте точка 4.4).

Едновременното прилагане с нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) може да повиши склонността към кървене (вижте точка 4.4).

Алкохол

Не се очаква появата на 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/ хипомагниемия

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на лекарствени продукти, предизвикващи хипокалиемия/ хипомагниемия, тъй като тези условия повишават риска от злокачествени аритмии (вижте точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмът на есциталопрам се медира основно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 могат също да допринесат за метаболизма, макар и по-слабо. Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам), като че ли частично се катализира от CYP2D6.

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



Едновременното приложение на есциталопрам със симетидин 400 mg два пъти дневно (умерено силен общ ензимен инхибитор) води до умерено (приблизително 70%) повишение на плазмените концентрации на есциталопрам. Препоръчва се внимание при едновременна употреба с циметидин. Може да се наложи корекция на дозата.

Поради това се изисква повишено внимание при едновременната употреба с CYP2C19 инхибитори на (напр. омепразол, есомепразол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или симетидин. Въз основа на мониторирането на страничните ефекти при едновременното лечение може да се наложи намаление на дозата есциталопрам.

Влияние на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчително е повишено внимание при едновременно приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от този ензим и които имат тесен терапевтичен индекс, като флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използват при сърдечна недостатъчност), или някои лекарствени продукти, въздействащи върху ЦНС, които се метаболизират главно от CYP2D6, като андидепресанти, например десипрамин, 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 повишение на плазмените нива на тези два CYP2D6 субстрата.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Съществуват ограничени клинични данни за ефекта на есциталопрам при бременни жени.

При проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове, проведени с есциталопрам са наблюдавани ембрио-фето-токсични ефекти, но не и повишена честота на малформации (вж. точка 5.3).

Есопрекс не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо и само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката е използвала Есопрекс през късните фази на бременността, особено през третия триместър. Внезапното спиране на лечението по време на бременност трябва да се избягва.

В допълнение, следните симптоми могат да се появят при новородени, при използване от майката на SSRI/SNRI в късните фази на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, трудности при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперфлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и трудно заспиване. Тези симптоми могат да се дължат на серотонинергични ефекти или симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията започват веднага или скоро (по-малко от 24 часа) след раждането.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRI при бременни, особено в късна бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонарна хипертония при новороденото (PPHN). Този риск е наблюдаван при приблизително 5 на 1000 бременни. В общата популация се срещат 1 до 2 случая на PPHN на 1000 бременни.

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в кърмата.

Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Фертилитет



Данни от изпитвания при животни са показали, че циталопрам може да окаже влияние върху качеството на спермата (вж. т. 5.3). Данни при хора с някои SSRI са показали, че ефекта върху качеството на спермата е обратим. Влияние върху фертилитета при хора не е наблюдавано до сега.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки, че есциталопрам е показал, че не въздейства върху интелектуалната функция или психомоторната активност, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне способностите за преценка или уменията.

Пациентите трябва да внимават за потенциален риск от повлияване на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са най-чести през първата или втората седмица от започване на лечението и обикновено интензитетът и честотата им спадат при продължително лечение.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции за SSRI, както и съобщаваните при използване на есциталопрам при плацебо-контролирани проучвания или като спонтанно съобщавани пост-маркетингови събития, са изброени по-долу по система орган клас и честота.

Честотите са взети от клинични проучвания, те не са плацебо-коригирани. Честотите са дефинирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система, орган, клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Нарушена секреция на АДХ
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, увеличен апетит, увеличаване на теллото
	Нечести	Загуба на телло
	С неизвестна честота	Хипонатриемия, анорексия ²
Психични нарушения	Чести	Тревожност, нервност, абнормни сънища Мъже и жени : понижено либидо Жени: аноргазмия
	Нечести	Бруксизъм, ажитираност, нервност, пристъпи на паника, състояние на объркване
	Редки	Агресия, деперсонализация, халюцинации, свързани събития (вж т. 4.4)
	С неизвестна честота	Мания, суицидна идеация, суицидно поведение



	честота	
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Безсъние, сънливост, замаяност, парестезия, тремор
	Нечести	Вкусови нарушения, нарушен сън, синкоп
	Редки	Серотонинов синдром
	С неизвестна честота	Дискинезия, двигателно разстройство, конвулсии, психомоторно безпокойство/ акатизия ²
Нарушения на очите	Нечести	Мидриаза, зрително нарушение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия
	Редки	Брадикардия
	С неизвестна честота	Удължен QT интервал на електрокардиограма, Камерна аритмия включително torsade de pointes
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Синузит, прозяване
	Нечести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария, запек, повръщане, сухота в устата
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоизливи (включително ректално кървене)
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, абнормни стойности от функционално изследване на черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Увеличено изпотяване
	Нечести	Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус
	С неизвестна честота	Екхимози, ангиоедеми
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Задръжка на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Мъже: смущения в еякулацията, импотентност



	Нечести	Жени: метрорагия, менорагия
	С неизвестна честота	Галакторея Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Едем

¹ Има съобщения за суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с есциталопрам или скоро след спиране на лечението (вж. също 4.4).

² Тези събития са били докладвани за терапевтичен клас SSRIs.

Удължаване на QT-интервала

Има съобщения за случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия включително torsade de pointes в пост-маркетинговия период, предимно при жени, с хипокалиемия или с предходни сърдечни заболявания (вж. т. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Ефекти на терапевтичния клас

Епидемиологични проучвания, проведени главно при пациенти на 50 и повече години, показват повишен риск от фрактури на костите при пациенти, приемащи SSRI и трициклични антидепресанти. Не е известен механизмът, който води до този риск.

Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Прекратяването на лечението с SSRI/SNRI (особено, когато става рязко) често води до симптоми на отнемане. Замайване, вторични смущения (включително парестезия и усещания за електрошок), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения са най-често съобщаваните реакции. Обикновено тези събития са леки до умерени, но при някои пациенти могат да бъдат и тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва, когато нуждата от лечение с есциталопрам отпадне, да се извърши постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точка 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.: + 359 2 890 34 17, 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 повечето от случаите са докладвани леки симптоми или липса на симптоми. Рядко се съобщава за фатални случаи при предозиране само с есциталопрам. Повечето от случаите включват едновременно предозиране и с други лекарствени продукти. Дози между 400 и 800 mg есциталопрам приети самостоятелно 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 ажитация до редки случаи на серотонинов синдром, гърчове и кома), стомашно-чревната система (гадене/повръщане) и сърдечно-съдовата система (хипотензия, тахикардия, удължаване на QT-интервала и аритмия) и състояния на водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

Лечение

Няма специфичен антидот. Трябва да се осигурят и поддържат проходими дихателните пътища, да се осигури адекватна дихателна функция и оксигенация. Следва да се прецени необходимостта от използване на стомашна промивка и активен въглен. Стомашната промивка следва да се направи максимално бързо след пероралния прием. Препоръчва се да се наблюдават сърдечните и останалите жизнени показатели, успоредно с общите симптоматични поддържащи мерки.

Препоръчва се ECG мониторинг 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 поемане на серотонина.

АТС код: N 06 AB 10

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-НТ), с висок афинитет към първичното място на свързване. С 1 000 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, в това число 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α₁-, α₂-, β-адренорецептори, хистамин H₁, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиоидните рецептори.

Потискането на обратното поемане на 5-НТ е единственият вероятен механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клинични ефекти на есциталопрам.

Клинична ефективност

Големи депресивни епизоди

Установено е, че есциталопрам е ефективен при лечение на големи депресивни епизоди в острата фаза в три от четири двойно-слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8-седмични) 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 рандомизирани да продължат лечението със същата доза есциталопрам, или с плацебо, за период до 36 седмици. В това проучване при пациентите, продължили да получават есциталопрам, се установява значимо по-дълъг интервал от време преди настъпване на рецидив през следващите 36 седмици спрямо тези, получаващи плацебо.

Социално тревожно разстройство

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

Генерализирано тревожно разстройство



Есциталпрам, в дози 10 и 20 mg/дневно 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 37.1% и 20.8% съответно са достигнали ремисия. Постоянен ефект е бил 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 лечението през първоначалното 12-седмично лечение при отворено проучване.

Обсесивно-компулсивно разстройство

При рандомизирано, двойно-сляпо, клинично проучване 20 mg/ден есциталопрам е показал разлика от плацебо по обща оценка на база Y-BOCS след 12 седмици. След 24 седмици и двете прилагани дози - 10 и 20 mg/ден есциталопрам демонстрират предимство в сравнение с плацебо.

Предотвратяване на рецидив се наблюдава при прилагане на 10 и 20 mg/ден есциталопрам при пациенти, отговорили на есциталопрам в 16-седмично открито проучване и които са продължили участието си в 24- седмичен, рандомизиран, двойно-сляп, плацебо-контролиран период.

Фармакодинамични ефекти

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна и не зависи от приема на храна (средно време за постигане на максимална концентрация (средно T_{max}) е 4 часа след многократна доза). Както при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде 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 основните му метаболити.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$, β) след многократно дозиране е около 30 часа, а 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 хепаталния (метаболитен), така и по реналния път, като основната част от дозата се екскретират под формата на метаболити с урината.

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



Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Има данни, че есциталопрам се елиминира по-бавно при пациенти в напреднала възраст в сравнение с по-млади пациенти. Системната експозиция (AUC) е с около 50 % по-високо при възрастни в сравнение с млади здрави доброволци (вж. точка 4.2).

Намалена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация, групи А и В), времето на полу-живот на есциталопрам е около два пъти по-дълго и въздействието е около 60% по-високо, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Намалена бъбречна функция

При рацемичния циталопрам при пациенти с намалена бъбречна функция (CL_{CR} 10-53 ml/min) се наблюдава по-дълъг полу-живот и леко повишено въздействие. Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но могат да бъдат повишени (вж. точка 4.2).

Полиморфизъм

Установено е, че слаби метаболизатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-високи плазмени концентрации на есциталопрам в сравнение с екстензивните метаболизатори. Не се наблюдава значима промяна във въздействието при слаби метаболизатори по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са правени пълни конвенционални предклинични проучвания с есциталопрам, тъй като обединяващите токсикокинетични и токсикологични проучвания с есциталопрам и циталопрам, проведени при плъхове показват сходен профил. Поради това цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана към есциталопрам.

В сравнителни токсикологични проучвания с плъхове, есциталопрам и циталопрам причиняват кардиотоксичност, включително застойна сърдечна недостатъчност, след няколкоседмично лечение, когато се използват дозировки, причиняващи и обща токсичност. Кардиотоксичността показва вероятна връзка по-скоро с пиковите плазмени концентрации, отколкото със системното въздействие (AUC).

Пиковите плазмени концентрации на ниво без ефект са по-високи (8 пъти) от постиганите при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е само 3- до 4-кратно по-висока от постиганото въздействие при клинично приложение. При циталопрам стойностите за AUC за S-енантиомера са 6- до 7-кратно по-високи от постиганите в клиничното приложение. Резултатите вероятно са свързани с прекомерното влияние на биогенните амини, т.е. вторично на първичните фармакологични ефекти, което води до хемодинамични ефекти (редуциран коронарен кръвоток) и исхемия. Точният механизъм на кардиотоксичността при плъхове, обаче, не е известен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клиничните проучвания с есциталопрам не показва, че тези резултати имат някаква клинична връзка.

При продължително лечение с есциталопрам и циталопрам е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани, напр. бял дроб, епидидими и черен дроб на плъхове. Резултатите в епидидим и черен дроб са при излагане подобно на това при хора. Ефектът е обратим след прекратяване на лечението. При животни е наблюдавано натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при употребата на редица катионни амфифилични медикаменти. Не е известно дали този феномен се наблюдава и при хора.

При проучвания за токсичност по отношение на развитието при плъхове, са наблюдавани ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и обратимо забавяне на осификацията) при излагане в условия на AUC, надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба. Не е установявана повишена честота на малформации. Пре- и постнатални проучвания показват намалена преживяемост през периода на кърмене при излагане в условията на AUC надхвърлящо излагането, достигано при клинична употреба.



Данни от изпитвания при животни са показали, че циталопрам предизвиква понижение на индекса на фертилитет и бременност, понижава броя на имплантациите и уврежда спермата при експозиция, много по-висока от тази при хора. Няма налични данни от изпитвания при животни за есциталопрам в този аспект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

микрокристална целулоза (E460)
кроскармелоза натрий (E468)
силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат (E470b)

Филм-обвивка на таблетката

хипромелоза (E464)
титанов диоксид (E171)
макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

OPA/Alu/PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 30, 60 таблетки.
Един блистер съдържа 10 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Есопрекс 10 mg – 20090301



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

23.06.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

27.09.2015

