

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20090511/8

B6/MMP-5425-6

10. 05. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есципрам 10 mg филмирани таблетки
Escipram 10 mg film-coated tablets

Есципрам 20 mg филмирани таблетки
Escipram 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есципрам 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат) и следи от натрий

Есципрам 20 mg: Всяка таблетка съдържа 20 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат) и следи от натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Есципрам 10 mg: овални (приблизително 8,1 x 5,6 mm), бели до мръсно бели, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Есципрам 20 mg: овални (приблизително 11,6 x 7,1 mm), бели до мръсно бели, филмирани таблетки 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 със 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

Дозировка

Не е доказана безопасността на дневни дози над 20 mg.

Големи депресивни епизоди

Обичайната доза е 10 mg един път дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши максимално до 20 mg дневно.

Обикновено за постигане на антидепресивен ефект са необходими 2-4 седмици. Отзвучаване на симптомите е необходимо продължаване на лечението най-малко с продължение на 6 месеца за затвърждаване на терапевтичния отговор.



Паническо разстройство със или без агорафобия

Първата седмица се препоръчва начална доза от 5 mg, преди повишаване на дозата до 10 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши максимално до 20 mg дневно.

Максимална ефективност се постига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.

Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg един път дневно. За облекчаване на симптомите обикновено са необходими 2-4 седмици. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се намали до 5 mg или да се повиши максимално до 20 mg дневно.

Социалното тревожно разстройство е заболяване с хроничен ход и за затвърждаване на терапевтичния отговор се препоръчва провеждане на лечение в продължение на 12 седмици. Дългосрочното лечение на пациенти с отговор на терапията е проучено в продължение на 6 месеца и може индивидуално да се има предвид за профилактика на рецидиви; ползите от лечението трябва да се преценяват на определени интервали.

Социалното тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин на специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекалена срамежливост. Фармакотерапията е показана само, ако разстройството оказва значително влияние върху професионалната и социална дейност.

Ролята на това лечение в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е била оценявана. Фармакотерапията е част от общата терапевтична стратегия.

Генерализирано тревожно разстройство

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

Дългосрочното лечение на пациенти с отговор на терапията е проучено в продължение на най-малко 6 месеца при пациенти, получаващи 20 mg дневно. Ползите от лечението и дозата трябва да се преоценяват на определени интервали (вж. точка 5.1).

Обсесивно-компулсивно разстройство

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

Тъй като обсесивно-компулсивното разстройство е хронично заболяване, при пациентите трябва да се провежда достатъчно дълго лечение, за да бъде сигурно, че не се установяват симптоми на заболяването.

Ползите от лечението и дозата трябва да се преоценяват на определени интервали (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст (>65 години).

Началната доза е 5 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор дозата може да се повиши до 10 mg дневно (вж. точка 5.2)

Ефикасността на Есципрам по отношение на социално тревожно разстройство при пациентите в старческа възраст не е проучвана.



Намалена бъбречна функция

Не е необходима адаптация на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При болни с изразено намаляване на бъбречната функция (CL_{CR} под 30 ml/min) се препоръчва повишено внимание при използване на лекарствения продукт (вж. точка 5.2).

Намалена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва използване на начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши до 10 mg дневно. При болни с изразено понижаване на чернодробната функция се препоръчва предпазливо прилагане на лекарствения продукт и внимателно титриране на дозата (вж. точка 5.2).

Лоши метаболитори на CYP2C19

За пациенти, за които е известно, че са лоши метаболитори 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 се повиши до 10 mg дневно (вж. точка 5.2).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на терапията

Трябва да се избягва внезапно спиране на лечението. С оглед намаляване на риска от поява на симптоми на отнемане при спиране на лечението с Есципрам, дозата трябва да се намалява постепенно на интервали най-малко от една до две седмици (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако след намаляване на дозата или преустановяване на лечението при пациента се появят трудно поносими симптоми, може да се има предвид връщане към предварително предписаната доза. След това, лекарят може да продължи намаляването на дозата, но на по-големи интервали от време.

Начин на приложение

Перорално приложение.

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

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

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

Есциталопрам е противопоказан при пациенти с известно удължаване на QT-интервала или вроден синдром на удължен QT-интервал.

Есциталопрам е противопоказан за едновременно приложение с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За терапевтичния клас на SSRI (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина) са валидни следните специални предупреждения и предпазни мерки.



Педиатрична популация

Есципрам не трябва да се използва при лечението на деца и юноши под 18 годишна възраст. В клиничните проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, по-често са наблюдавани суицидно поведение (суициден опит и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) в сравнение с тези, третирани с плацебо. Въпреки това, в случай че клиничното състояние налага провеждане на лечение, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за поява на суицидни симптоми. Освен това, липсват данни за безопасност при дългосрочна употреба на лекарствения продукт при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Парадоксална тревожност

Някои пациенти с паническо разстройство може да почувстват в началото на лечението с антидепресанти усилване на симптомите на тревожност. Обикновено тази парадоксална реакция отзвучава в рамките на две седмици при продължаване на лечението. За намаляване на вероятността от анксиогенен ефект, се препоръчва ниска стартова доза (вж. точка 4.2).

Гърчове

В случай, че при някой пациент се появят за първи път или се наблюдава увеличаване на честотата на гърчовете (при пациенти с предишна диагноза епилепсия), приемът на лекарствения продукт трябва да се преустанови. Трябва да се избягва използването на SSRI при болни с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва внимателно да се мониторира.

Мания

SSRI трябва да се използват внимателно при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Лечението със SSRI трябва да се преустанови, ако някой пациент навлезе в маниакална фаза.

Диабет

При пациенти със захарен диабет, лечението със SSRI може да наруши гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи адаптация на дозите на инсулина и/или пероралните хипогликемични лекарства.

Суицидни опити/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск е съществува до установяване на значима ремисия. Тъй като през първите няколко или повече седмици от лечението може да не настъпи подобрение, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани до неговата поява. По принцип, клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване.

Други психиатрични състояния, за които се предписва есциталопрам, могат също да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това, тези състояния може да се съпътстват от тежко депресивно разстройство. По тази причина, при лечение на пациенти с други психиатрични нарушения, трябва да се съблюдават същите предпазни мерки, както при третиране на болни с тежко депресивно разстройство.

Известно е, че пациентите с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или тези, показващи значителна степен на суицидна идеация преди започване на лечение, са с по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. При мета-анализа на плацебо-контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични нарушения е отчетен повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25 годишна възраст третирани с антидепресанти в сравнение с тези приемали плацебо.

Успоредно с медикаментозното лечение трябва да се осъществява непосредствено наблюдение на пациентите и главно на тези с висок риск, особено в началото на лечението и след промени на дозата.



Пациентите (и хората, които се грижат за тях), трябва да бъдат предупредени, че е необходимо да следят за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и при наличие на тези симптоми незабавно да потърсят медицинска помощ.

Акатизия/психомоторна възбуда

Употребата на SSRI/SNRI се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или водещо до дистрес усещане за безпокойство и необходимост от движение, често придружена от невъзможност за седене или стоене на едно място. Най-вероятна е нейната поява през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, при които се развиват тези симптоми, може да бъде вредно повишаване на дозата.

Хипонатриемия

В редки случаи, вероятно поради недостатъчна секреция на антидиуретичния хормон (НСАДХ), при употребата на SSRI е отбелязана хипонатриемия, обикновено обратима при преустановяване на лечението. Необходимо е внимателно приложение при рискови пациенти, като болни в старческа възраст, пациенти с цироза или такива, които едновременно провеждат лечение с други лекарства, които могат да предизвикват хипонатриемия.

Кръвоизливи

Има съобщения за кожни кръвоизливи, като екхимози и червено-морави петна при употребата на SSRI. Препоръчва се да се внимава при пациенти, които приемат SSRI, особено в комбинация с перорални антикоагуланти и с лекарствени продукти, за които се знае, че повлияват тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти с известна тенденция към кървене. SSRI/SNRI могат да повишат риска от постпартална хеморагия (вижте точки 4.6 и 4.8).

Електроконвулсивна терапия (ECT)

Има ограничен клиничен опит от едновременно приложение на SSRI и ECT. Затова се препоръчва да се внимава.

Серотонинов синдром

Препоръчва се да се внимава, в случай че есциталопрам се прилага едновременно с лекарствени продукти със серотонинергични ефекти, като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, приемащи SSRI едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинацията на симптоми като агитация, тремор, миоклонус и хипертермия може да означава развитие на това състояние. В такъв случай, трябва незабавно да се преустанови лечението със SSRI и серотонинергичния лекарствен продукт, и да се започне симптоматично лечение.

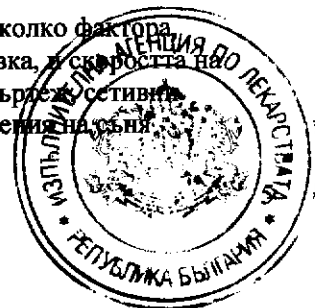
Жълт кантарион

Едновременната употреба на SSRI с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.5).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението

Симптомите на отнемане при спиране на лечението са чести, особено ако прекратяването е внезапно (вж. точка 4.8). При клинични проучвания са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при прекратяване на лечението при около 25% от пациентите, лекувани с есциталопрам и при 15% от тези, третиранни с плацебо.

Възможно е рискът от развитие на симптоми на отнемане да зависи от няколко фактора, включително от продължителността на лечението и използваната дозировка, и скоростта на намаляване на дозата. Най-често съобщаваните реакции включват световъртеж, събитивни нарушения (включително парестезия и електрошокови усещания), нарушения на съня,



(включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална лабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. В повечето случаи тези симптоми са леко до умерено изразени, въпреки че при някои пациенти може да са тежки.

Обикновено възникват през първите няколко дни след прекратяване на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които непреднамерено са пропуснали прием на лекарствения продукт.

По принцип тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои хора може да са продължителни (2-3 и повече месеца). По тази причина се препоръчва лечението с есциталопрам да се преустановява постепенно, за период от няколко седмици или месеца, съобразно нуждите на пациента (вж. „Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението”, точка 4.2).

Коронарно сърдечно заболяване

Поради ограничения клиничен опит, при пациенти с коронарна болест на сърцето се препоръчва предпазливо прилагане на лекарствения продукт (вж. точка 5.3).

Удължаване на QT-интервала

Установено е, че есциталопрам предизвиква дозозависимо удължаване на QT-интервала. По време на постмаркетинговия период се съобщава за случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, вкл. torsade de pointes, предимно при пациенти-жени, с хипокалиемия или съществуващо отпреди удължаване на QT-интервала, или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препоръчва се внимателно приложение при пациенти със значителна брадикардия или при болни с наскоро прекаран остър инфаркт на миокарда или декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитните нарушения, като хипокалиемия или хипомагниемия, повишават риска от развитие на злокачествени аритмии и сърдечният ритъм трябва да се регулира преди започване на лечението с есциталопрам.

При лекувани пациенти със стабилно сърдечно заболяване, преди започване на лечението трябва да се направи преценка на ЕКГ.

При поява на признаци на сърдечна аритмия по време на лечението с есциталопрам, лечението трябва да се преустанови и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

SSRI, включително есциталопрам, могат да окажат влияние върху големината на зениците, което да доведе до мидриаза. Този мидриатичен ефект има потенциала да стесни очния ъгъл, което да доведе до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Затова есциталопрам трябва да се използва внимателно при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

Този лекарствен продукт съдържа във всяка филмирана таблетка по-малко от 23 mg натрий, т.е. практически не съдържа натрий.



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, които приемат SSRI в комбинация с неселективен, необратим инхибитор на моноаминооксидазата (MAO-инхибитор) и при пациенти, които наскоро са прекратили лечение със SSRI и са започнали лечение с MAO-инхибитор (вж. точка 4.3). В някои случаи пациентът е развил сериозен серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на есциталопрам с неселективни, необратими MAO-инхибитори е противопоказано. Лечение с есциталопрам може да се започне 14 дни след спиране на лечението с необратим MAO-инхибитор. Трябва да изминат най-малко 7 дни след преустановяване на лечението с есциталопрам преди да се започне лечение с неселективен, необратим MAO-инхибитор.

Обратим селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риска от развитие на серотонинов синдром комбинацията на есциталопрам с MAO-A инхибитор, като меклобемид, е противопоказана (вж. точка 4.3). При необходимост от подобна комбинация, трябва да се започне с минималната препоръчвана доза и при непосредствено клинично наблюдение.

Обратим, неселективен MAO-инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с есциталопрам. В случай, че комбинацията е доказано необходима, трябва да се прилага в минимални дози и при непосредствено клинично наблюдение (вж. точка 4.3).

Необратим, селективен MAO-B инхибитор (селегилин)

Препоръчва се внимателно комбиниране със селегилин (необратим, селективен MAO-B инхибитор) поради риска от развитие на серотонинов синдром. Безопасно са прилагани дози селегилин до 10 mg дневно едновременно с рацемичен циталопрам.

Удължаване на QT-интервала

Не са провеждани фармакокинетични и фармакодинамични проучвания на есциталопрам в комбинация с други лекарствени продукти, които удължават QT-интервала. Не може да се изключи адитивен ефект на есциталопрам и тези лекарствени продукти. По тази причина, е противопоказано едновременно приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала, като антиаритмични средства клас IA и III, антипсихотични средства (напр. фенотиазинови производни, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, някои антибактериални агенти (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярийни средства, особено халофантрин), някои антихистамини (астемизол, мизоластин).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти

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

Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг

SSRI могат да понижат гърчовия праг. Препоръчва се предпазливост при едновременна употреба с други лекарствени продукти, които могат да понижат гърчовия праг (напр. антидепресанти (трициклични антидепресанти, SSRI), невролептици (фенотиазини, тиксоксанти и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).



Литий, триптофан

Има съобщения за усилване на ефектите при едновременно приложение на SSRI с литий или триптофан и по тази причина SSRI трябва да се комбинират внимателно с тези лекарствени продукти.

Жълт кантарион

Едновременната употреба на SSRI с растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

Кръвоизлив

При комбиниране на есциталопрам с перорални антикоагуланти може да се променят антикоагулантните ефекти. При пациенти, при които се провежда лечение с перорални антикоагуланти, показателите на кръвосъсирването трябва да бъдат внимателно проследявани при започване или спиране на лечение с есциталопрам (вж. точка 4.4).

Едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да увеличи тенденцията към кръвене (вж. точка 4.4).

Алкохол

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Въпреки това, както при всички психотропни лекарствени продукти, комбинирането с алкохол не се препоръчва.

Лекарствени продукти, индуциращи хипокалемия/хипомагниезия

Препоръчва се да се внимава при едновременна употреба на лекарствени продукти, индуциращи хипокалемия/хипомагниезия, тъй като тези състояния увеличават риска от злокачествени аритмии (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмът на есциталопрам се медуира главно от CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 също могат да допринесат за метаболизма, макар и в по-малка степен. Метаболизмът на главния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) изглежда частично катализиран от CYP2D6.

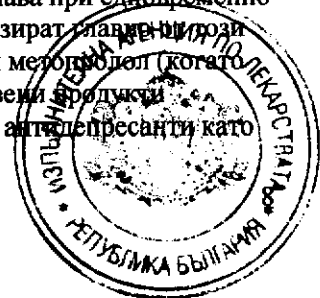
Едновременното приложение на есциталопрам с омепразол 30 mg веднъж дневно (инхибитор на CYP2C19) води до умерено (приблизително 50%) повишаване на плазмените концентрации на есциталопрам.

Едновременното приложение на есциталопрам с циметидин 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен инхибитор) води до умерено (приблизително 70%) повишаване на плазмените концентрации на есциталопрам. Есциталопрам трябва да се прилага внимателно в комбинация с циметидин. Възможно е да се наложи адаптиране на дозата.

Поради това е необходима предпазливост при едновременно приложение на есциталопрам с инхибитори на CYP2C19 (напр. омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин. Може да се наложи намаляване на дозата на есциталопрам въз основа на мониториране на нежеланите реакции по време на едновременното лечение (вж. точка 4.4).

Ефекти на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се да се внимава при едновременно приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които се метаболизират главно от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс, напр. флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използва за лечение на сърдечна недостатъчност) или с някои лекарствени продукти, действащи върху ЦНС, които се метаболизират главно от CYP2D6, напр. антидепресанти като



дезипрамин, кломипрамин и норттриптилин, или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да е необходимо адаптиране на дозата.

Едновременната употреба с дезипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно повишаване на плазмените нива на тези два субстрата на CYP2D6.

При проучвания *in vitro* е установено, че есциталопрам може да предизвика и слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се предпазливост при едновременна употреба с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За есциталопрам има само ограничени клинични данни, свързани с експозирани бременности. При проведените проучвания с есциталопрам при плъхове за репродуктивна токсичност са наблюдавани ембрио-фетотоксични ефекти, но без повишена честота на малформациите (вж. точка 5.3).

Есципрам не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост и само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Новородените деца трябва да бъдат наблюдавани, ако употребата на Есципрам от майката е продължила в късните етапи на бременността, особено в третия триместър. Внезапно спиране на лечението трябва да се избягва по време на бременност.

При употреба от страна на майката на SSRI/SNRI в късните етапи на бременността, при новородените е възможна поява на следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, възбудимост, летаргия, постоянен плач, сомнолентност и трудно заспиване. Тези симптоми биха могли да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията започват веднага или скоро (<24 часа) след раждането.

Според епидемиологичните данни употребата на селективни инхибитори на SSRI по време на бременност, особено при късна бременност, може да доведе до повишен риск от персистираща белодробна хипертония при новороденото /ПБХН/. Честотата на наблюдавания риск е приблизително 5 случая на 1 000 бременности. В общата популация възникват 1 до 2 случая на ПБХН на 1 000 бременности.

Обсервационни данни са показали повишен риск (по-малък от два пъти) от постпартална хеморагия след прилагане на SSRI/SNRI в рамките на един месец преди раждане (вижте точки 4.4 и 4.8).

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се излъчва в кърмата.

Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечение.

Фертилитет

Проучванията върху животни показват, че циталопрам може да повлияе качеството на спермата (вж. точка 5.3).

Съобщенията за случаи, свързани с приложението на някои SSRI при хора показват, че ефектът върху качеството на спермата е обратим.

Досега не е наблюдаван ефект върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки, че е установено, че есциталопрам не повлиява интелектуалната функция или психомоторното поведение, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне способността за преценка или уменията на пациента.



Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможния риск от повлияване на тяхната способност за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са най-чести през първата или втората седмица от лечението и обикновено са с намаляваща интензивност и честота с продължаване на лечението.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, известни за SSRI и съобщавани също за есциталопрам, или по време на плацебо-контролирани клинични проучвания, или като спонтанни постмаркетингови съобщения, са описани по-долу по системно-органи класове и честота.

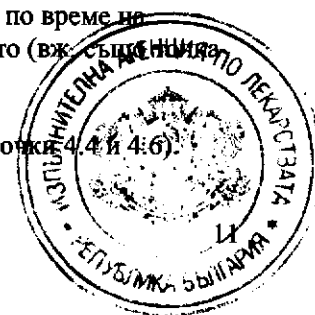
Честотите са взети от клинични изпитвания; те не са плацебо-коригирани. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции	
Нарушения на ендокринната система					Недостатъчна секреция на ангидиуретичен хормон (АДХ)
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, повишен апетит, увеличаване на теглото	Намаляване на теглото		Хипонатриемия, анорексия ²
Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, ненормални сънища; жени и мъже: намалено либидо, жени: аноргазмия	Бруксизъм, ажитация, нервност, паническа атака, състояние на обърканост	Агресия, деперсонализация, халюцинации	Мания, суицидни мисли и суицидно поведение ¹
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор	Промени във вкуса, нарушения на съня, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии, акатизия/психомоторно безпокойство ²
Нарушения на очите			Мидриаза, зрително нарушение		
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		



	Много често (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата, камерна аритмия, вкл. torsade de pointes
Съдови нарушения					Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, констипация, повръщане, сухота в устата	Стомашно-чревен кръвоизлив (вкл. ректо-рагия)		
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит Абнормни резултатите от чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Повишено изпотяване	Уртикария, алопеция, обрив, пруритус		Екхимоза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Мъже: нарушение на еякулацията, импотентност	Жени: метрорагия, менорагия		Галакторея, постпартална хеморагия ³⁾ Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отпадналост, пирексия	Оток		

- 1) Има съобщения за случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на терапия с есцилатограм или скоро след преустановяване на лечението (вж. съобщенията 4.4).
- 2) Тези реакции се съобщават за терапевтичния клас на SSRI.
- 3) Това събитие е съобщено за терапевтичния клас SSRI/SNRI (вижте точка 4.4 и 4.6).



Удължаване на QT-интервала

По време на постмаркетинговия период се съобщава за случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, вкл. torsade de pointes, главно при пациенти-жени с хипокалиемия или съществуващо отпреди удължаване на QT-интервала или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1)

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението

Преустановяването на приема на SSRI/SNRI (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане като удар от електричество), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), ажитация или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална лабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези реакции са леко до умерено изразени и самоограничаващи се по характер, макар че при някои пациенти те биха могли да бъдат тежки и/или продължителни. По тази причина се препоръчва, когато лечението с есциталопрам повече не е необходимо, неговото преустановяване да става с постепенно намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ефекти на класа лекарства

При проведените епидемиологични проучвания, предимно при пациенти на възраст 50 и повече години, е установен повишен риск от костни фрактури при пациенти приемащи SSRI и трициклични антидепресанти. Механизмът за възникване на този риск е неизвестен.

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 Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Токсичност

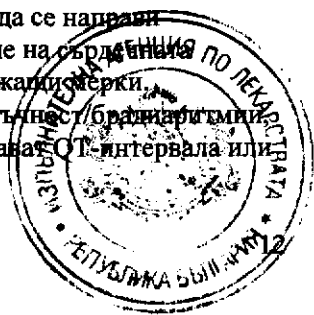
Клиничните данни за предозиране с есциталопрам са ограничени и в много случаи включват едновременно предозиране с други лекарства. В голямата част от случаите се съобщава за леки прояви или за отсъствие на симптоми. Рядко се съобщава за фатални случаи при предозиране само с есциталопрам; в повечето случаи има предозиране и с други едновременно приемани лекарства. Приемани са дози между 400 и 800 mg есциталопрам самостоятелно, без каквито и да са тежки симптоми.

Симптоми

Наблюдаваните симптоми при съобщения за предозиране с есциталопрам са свързани главно с централната нервна система (вариращи от замаяност, тремор и ажитация до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревния тракт (гадене/повръщане) и сърдечно-съдовата система (хипотония, тахикардия, удължаване на QT-интервала и аритмия), и електролитния/водния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

Овладяване

Няма специфичен антидот. Осигуряване и поддържане на проходими дихателни пътища, адекватна оксигенация и дихателна функция. Може да се има предвид провеждане на стомашна промивка и прилагане на активен въглен. Стомашната промивка трябва да се направи възможно най-скоро след перорален прием. Препоръчва се мониториране на сърдечната дейност и жизнените показатели, заедно с общи симптоматични поддръжателни мерки. В случаи на предозиране при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност/брадикардия пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които удължават QT-интервала или



болни с променен метаболизъм, напр. увреждане на черния дроб, се препоръчва ЕКГ мониториране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина
АТС код: N 06 AB 10

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-НТ) с висок афинитет към първичните места за захващане. Освен това се свързва с алостерично място върху серотониновия транспортер, с 1 000-кратно по-нисък афинитет.

Есциталопрам няма или има слаб афинитет към голям брой рецептори, включително 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α_1 -, α_2 -, β -адренорецептори, хистаминови H₁, мускаринови холинергични, бензодиазепинови и опиоидни рецептори.

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

Фармакодинамични ефекти

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на ЕКГ при здрави доброволци, промяната от изходния QTc-интервал (корекция Fridericia) е 4,3 msec (90% ДИ: 2,2, 6,4) при доза от 10 mg дневно и 10,7 msec (90% ДИ: 8,6, 12,8) при супратерапевтична доза от 30 mg дневно (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клинична ефикасност

Големи депресивни епизоди

При три от четири двойно-слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8-седмични) проучвания е установено, че есциталопрам е ефективен при лечение на големи депресивни епизоди в остра фаза. При проучване за дългосрочна превенция от възникване на рецидиви 274 пациенти, отговорили на лечението по време на началната 8-седмична фаза на открито лечение с есциталопрам, приложен в доза 10 или 20 mg/ден, са рандомизирани да продължат приема на есциталопрам в същата доза или плацебо в продължение на до 36 седмици. Установено е, че при пациентите, получавали продължително есциталопрам, интервалът до рецидив през следващите 36 седмици е значително по-дълъг в сравнение с тези, получавали плацебо.

Социално тревожно разстройство

Установено е, както при три краткосрочни (12-седмични), така и при едно 6-месечно проучване за превенция от възникване на рецидиви при пациенти, отговорили на лечението, че есциталопрам е ефективен при социално тревожно разстройство. При 24-седмично дозо-определящо проучване е доказана ефикасността на есциталопрам, приложен в дози от 5, 10 и 20 mg.

Генерализирано тревожно разстройство

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

От сборните данни от три проучвания с подобен дизайн, включващи 421 пациенти, лекувани с есциталопрам и 419 пациенти, приемали плацебо е установено, че 47,5% и съответно 28,9% са отговорили на лечението, а при 37,1% и 20,8% е отчетен рецидив. Поддържане на ефекта наблюдавано от първата седмица.



Поддържане на ефикасността на есциталопрам, приложен в дневна доза от 20 mg е отчетено в едно 24- до 76-седмично рандомизирано клинично проучване на поддържането на ефикасността при 373 пациенти, които са отговорили по време на първоначалното 12-седмично открито лечение.

Обсесивно-компулсивно разстройство

В рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване, есциталопрам, приложен в доза от 20 mg дневно се разграничава от плацебо по общия скор по Y-BOCS скалата след 12 седмици. След 24 седмици са отчетени по-добри резултати от прилагането на есциталопрам, както в доза от 10 mg, така и в доза 20 mg дневно в сравнение с плацебо.

Профилактиката на рецидив е доказана при използване на есциталопрам в доза от 10 и 20 mg дневно при пациенти, отговорили на лечението с есциталопрам по време на 16-седмичен открит период, които впоследствие са включени в 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна и не зависи от храната (Средното време за постигане на максимална концентрация (средно T_{max}) е около 4 часа след многократни дози.). Както и при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде около 80%.

Разпределение

Явният обем на разпределение ($V_{d,F}$) след перорално приложение е около 12 до 16 l/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и основните му метаболити.

Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб до деметилирани и дидеметилирани метаболити. И двете форми са фармакологично активни. Алтернативно, азотът може да бъде оксидиран до N-оксидна форма на метаболит. Първичната субстанция и метаболитите се екскретират частично като глюкурониди. След многократно приложение средните концентрации на деметилите и дидеметилите метаболити обикновено са съответно 28-31% и <5% от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам до деметилиран метаболит е медирана главно от CYP2C19. Възможно е известно участие от страна на ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) 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. Приема се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират през черния дроб и бъбреците, като по-голямата част от дозата се екскретира под формата на метаболити с урината.

Линейност

Налице е линейна фармакокинетика. Плазмените нива в стационарно състояние (steady-state) се достигат след около 1 седмица. Средни концентрации в стационарно състояние от 50 nmol/l (в границите на 20 до 125 nmol/l) се достигат при дневна доза от 10 mg.

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

Изглежда, че есциталопрам се елиминира по-бавно при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Системната експозиция (AUC) е с около 50% по-висока при пациенти в старческа възраст в сравнение с млади здрави доброволци (вж. точка 4.2).

Намалена чернодробна функция



При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (по критериите на Child-Pugh A и B) е установено, че полуживотът на есциталограм е около два пъти по-дълъг, а експозицията е около 60% по-висока, в сравнение с хора с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Намалена бъбречна функция

С рацемичен циталограм са наблюдавани по-дълъг полуживот и леко повишаване на експозицията при пациенти с намалена бъбречна функция (Cl_{CR} 10-53 ml/min). Не са проучени плазмените концентрации на метаболитите, но има вероятност да бъдат повишени (вж. точка 4.2).

Полиморфизъм

Наблюдавано е, че лошите метаболитори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-висока плазмена концентрация на есциталограм от екстензивните метаболитори. При лошите метаболитори по отношение на CYP2D6 не е наблюдавана значителна промяна в експозицията (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

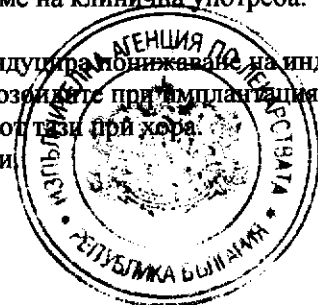
Не е провеждан пълен набор от предклинични изпитвания с есциталограм, тъй като свързаните токсикокинетични и токсикологични проучвания, проведени при плъхове с есциталограм и циталограм са показали сходен профил. По тази причина цялата информация за циталограм може да бъде екстраполирана за есциталограм.

При сравнителните токсикологични проучвания, проведени при плъхове, есциталограм и циталограм са довели до кардиотоксичност, включително конгестивна сърдечна недостатъчност, след лечение в продължение на няколко седмици с използване на дози, предизвикали обща токсичност. Вероятно кардиотоксичността корелира в по-голяма степен с пиковите плазмени концентрации, отколкото със системната експозиция (AUC). Пиковите плазмени концентрации били по-високи (8-кратно) при прилагане на неефективни дози в сравнение с тези, достигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталограм е само 3- до 4 пъти по-висока от експозицията, постигната при клинична употреба. За циталограм стойностите на AUC за S-енантиомера са 6- до 7 пъти по-високи от постигната експозиция при клинична употреба. Тези факти вероятно са свързани с прекомерно влияние на биогенните амини, т.е. на вторичните върху първичните фармакологични ефекти, водещо до хемодинамични ефекти (намаление на коронарния кръвоток) и исхемия. Все пак, точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове не е изяснен. Клиничният опит с циталограм, както и опитът от клиничните изпитвания с есциталограм, не показват, че тези данни имат клиничен корелат.

В някои тъкани, напр. бял дроб, епидидими и черен дроб, след продължително лечение с есциталограм и циталограм при плъхове е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди. Наличието им в епидидимите и черния дроб е наблюдавано при експозиция, подобна на тази при хора. Ефектът е обратим след спиране на лечението. Натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при животни е наблюдавано във връзка с много катионни амфифилни лекарства. Не е известно дали този феномен има някакво значение за хората.

В проучванията за токсичност по отношение на развитието при плъхове са наблюдавани ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и обратимо забавяне на осификацията) при експозиции в условия на AUC, превишаващи експозицията постигната по време на клинична употреба. Не е отчетена по-висока честота на малформациите. Едно пре- и постнатално проучване показва намалена преживяемост по време на периода на лактация при експозиции в условия на AUC, превишаващи експозицията, постигната по време на клинична употреба.

Данните от проучвания при животни показват, че циталограм индуцира понижаване на индекса на фертилитета и бременността, понижаване на броя на сперматозоидите при имплантация и абнормни сперматозоиди при експозиция значително по-висока от тази при хора. В този аспект няма налични данни за есциталограм при животни.



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)

Филмово покритие на таблетката

хипромелоза (E464)
титанов диоксид (E171)
макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

oPA/Al/PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 и 500 таблетки (блистерни опаковки).

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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Есципрам 10 mg филмирани таблетки
20090511

Есципрам 20 mg филмирани таблетки
20090512

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



20 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2020

