

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20140177

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Разрешение №	67690 / 31-01-2025
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оропрекс 10 mg филмирани таблетки
Oroprex 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (escitalopram) (като оксалат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, елипсовидна, двойноизпъкнала филмирана таблетка (6,4 mm x 9,25 mm), с делителна черта от едната страна и делителни черти и маркировка „E” от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на

- големи депресивни епизоди
- паническо разстройство със или без агорафобия
- социално тревожно разстройство (социална фобия)
- генерализирано тревожно разстройство
- обесивно-компулсивно разстройство

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Безопасността на дневни дози над 20 mg не е доказана.

Големи депресивни епизоди

Обичайната дозировка е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена до максимум 20 mg на ден.

Обикновено са необходими 2-4 седмици за постигане на терапевтичен отговор към антидепресанта. След отзвучаване на симптомите е необходимо лечението да продължи още поне 6 месеца с цел консолидиране на отговора.

Паническо разстройство със или без агорафобия

Препоръчва се начална доза от 5 mg през първата седмица преди дозата да се повиши на 10 mg дневно. Дозата може допълнително да се повиши до максимум 20 mg на ден в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

Максимален ефект се постига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.



Социално тревожно разстройство

Обичайната дозировка е 10 mg веднъж дневно. Обикновено са необходими 2–4 седмици за облекчаване на симптомите. След това, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде понижена на 5 mg или повишена до максимум 20 mg на ден.

Социалното тревожно разстройство е хронично протичащо заболяване и за консолидиране на терапевтичния отговор се препоръчва лечение от 12 седмици. Продължително лечение на пациенти, които са се повлияли от лечението е проучвано в продължение на 6 месеца и то може да се вземе под внимание в отделни случаи за предотвратяване на рецидив; ползата от лечението трябва редовно да се преоценява.

Социалното тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин на специфично разстройство, което не трябва да се обърква с ексцесивна стеснителност. Фармакотерапията е показана само, ако разстройството значително вреди на професионалните и социални дейности. Мястото на тази терапия в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е подлагано на оценка. Фармакотерапията е част от цялостната терапевтична стратегия.

Генерализирано тревожно разстройство

Първоначалната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да се повиши до максимум 20 mg дневно.

Продължителното лечение на пациентите, отговорили на лечението е проучвано в продължение на най-малко 6 месеца при доза 20 mg дневно. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на редовни интервали от време (вж. точка 5.1).

Обсесивно-компулсивно разстройство

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

Тъй като обсесивно-компулсивното разстройство е хронично заболяване пациентите трябва да се лекуват достатъчно дълго, за да се уверят, че симптомите са изчезнали. Ползата от лечението и дозировката трябва да се преоценяват редовно (вж. точка 5.1).

Старческа възраст (> 65 годишна възраст)

Началната доза е 5 mg веднъж на ден. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде повишена на 10 mg на ден (вж. точка 5.2).

Ефикасността на есциталопрам при социално тревожно разстройство не е проучвана при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

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

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (CL_{CR} по-малко от 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Препоръчва се начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се увеличи до 10 mg на ден. При пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция е необходимо повишено внимание и особено внимателно титриране на дозата (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 увеличена на 10 mg на ден (вж. точка 5.2).



Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Рязкото спиране на лечението трябва да се избягва. Когато се прекратява лечението с есциталопрам, дозата трябва постепенно да се понижава в продължение най-малко на една до две седмици, за да се намали риска от симптоми на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако настъпят симптоми на непоносимост след намаляване на дозата или при прекратяване на лечението, може да се помисли за връщане към предписаната преди това доза. След това лекарят може да продължи да понижава дозата, но това да се извършва по-постепенно.

Начин на приложение

Оропрекс се прилага като еднократна 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 моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано поради риск от серотонинов синдром с възбуда, тремор, хипертермия и т.н. (вж. точка 4.5).

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

Употребата на есциталопрам е противопоказана при пациенти, за които е известно, че имат удължен QT-интервал или вроден удължен QT синдром.

Употребата на есциталопрам е противопоказана 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 на SSRI (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина):

Педиатрична популация

Оропрекс не трябва да се прилага в лечението на педиатричната популация. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) най-често се наблюдават в клинични изпитвания при педиатричната популация, при лечение с антидепресанти, в сравнение с плацебо. Ако на базата на клинична необходимост все пак бъде взето решение за лечение, пациентът трябва внимателно да бъде наблюдаван за появата на суицидни симптоми. Липсват дългосрочни данни за безопасност при педиатричната популация по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Парадоксална тревожност

Някои пациенти с паническо разстройство могат да имат симптоми на повишена тревожност в началото на лечението с антидепресанти. Тази парадоксална реакция обикновено отзвучава след две седмици лечение. Препоръчва се ниска начална доза, за да се намали вероятността от анксиогенен ефект (вж. точка 4.2).

Епилептични пристъпи

Приемът на есциталопрам трябва да бъде прекратен, ако пациентът развие за първи път епилептични пристъпи или ако тези пристъпи зачестят (при пациенти с предшляща епилепсия). Необходимо е да се избягва приема на SSRI при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да бъдат внимателно наблюдавани.



Мания

SSRI трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Приемът на SSRI трябва да бъде прекратен, ако пациентът навлезе в манийна фаза.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението със SSRI може да промени гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи корекция на дозата 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 остава до настъпването на значителна ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрене през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до настъпване на такова подобрене. От общия клиничен опит е известно, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяването.

Други психични нарушения, за които Оропрекс се предписва, могат също да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това, тези нарушения могат съществуват заедно с голямо депресивно разстройство. Затова същите предпазни мерки, съблюдавани при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство, трябва да се съблюдават и при лечение на пациенти с други психични нарушения.

Пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или такива, които са имали в значителна степен суицидни идеи преди започване на лечението, са с повишен риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Един мета анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения сочи 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 внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на високорисковите, особено в началото на лечението и след корекции в дозировката.

Пациентите (и тези, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупреждавани за необходимостта да се наблюдават за клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да търсят медицинска помощ веднага щом се проявят такива симптоми.

Акатизия/психомоторна възбуда

Употребата на инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)/инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) се свързва с развитие на акатизия, която се характеризира със субективно неприятно или водещо до дистрес безпокойство и необходимост от движение, които често са съпътствани от невъзможност човек да седи или стои неподвижно. Това е по-вероятно да настъпи през първите няколко седмици на лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде със сериозни последствия.

Хипонатриемия

За хипонатриемия, дължаща се вероятно на неадекватната секреция на антидиуретичния хормон (АДХ), рядко се съобщава при употреба на SSRI и тя обикновено отзвучава при прекратяване на терапията. Необходимо е повишено внимание при рискови пациенти като тези в старческа възраст или пациенти с цироза, или пациенти, които едновременно приемат лекарства, предизвикващи хипонатриемия.

Хеморагии

При употреба на SSRI има съобщения за нарушения, свързани с кожно кървене и пурпура. SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. Функционалност и 4.8). Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат SSRI, особено ако се



прилагат едновременно с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамола) и при пациенти с установена тенденция за кървене.

ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Съществува ограничен клиничен опит за едновременно приложение на SSRI и ЕКТ, поради което се препоръчва специално внимание.

Серотонинов синдром

Необходимо е повишено внимание, ако есциталопрот се прилага едновременно с лекарствени продукти със серотонергичен ефект като триптани (включително суматриптан), опиоиди (включително трамадол) и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, лекувани едновременно със SSRI и серотонергични лекарствени продукти. Комбинация от симптоми като възбуда, тремор, миоклонус и хипертермия може да бъде показателна за развитие на това състояние. Ако това се случи, лечението със SSRI и серотонергичния лекарствен продукт трябва незабавно да бъде прекратено и да започне симптоматично лечение.

Жълт кантарион

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

Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението

Симптомите на отнемане при спиране на лечението се срещат често, особено ако лечението бъде рязко преустановено (вж. точка 4.8). При клинични изпитвания нежеланите събития, наблюдавани при спиране на лечението, настъпват при около 25% от пациентите, лекувани с есциталопрот и при 15% от пациентите на плацебо.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността на терапията и дозировката, както и скоростта с която се понижава дозата. Най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане за електрически ток), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат да бъдат тежки по своята интензивност.

Обикновено те настъпват през първите няколко дни от прекратяване на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които случайно са пропуснали доза. Тези симптоми обикновено са самоограничаващи се и отшумяват в срок от 2 седмици, макар че при някои индивиди могат да продължат и по-дълго (2-3 месеца или повече). Ето защо е препоръчително постепенно понижаване на дозата на есциталопрот при прекратяване на лечението за период от няколко седмици или месеци в зависимост от нуждите на пациента (вижте „Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението”, точка 4.2).

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.

Исхемична болест на сърцето

Поради ограничения клиничен опит е необходимо повишено внимание при пациенти с исхемична болест на сърцето (вж. точка 5.3).



Удължаване на QT-интервала

Има данни, че употребата на есциталопрам води до дозозависимо удължаване на QT-интервала. Съобщава се за случаи на удължаване на QT-интервала и камерни аритмии, включително torsade de pointes през постмаркетинговия период, предимно при жени, с хипокалиемия или с удължен QT-интервал или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1). Необходимо е повишено внимание при пациенти със значима брадикардия или при пациенти с прекаран наскоро остър инфаркт на миокарда или некомпенсирана сърдечна недостатъчност. Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия повишават риска от злокачествени аритмии и трябва да бъдат коригирани преди да започне лечението с есциталопрам.

Ако се лекуват пациенти със стабилно сърдечно заболяване, необходимо е да се направи ЕКГ преди началото на лечението.

Ако по време на лечението с есциталопрам настъпят признаци на сърдечна аритмия, лечението трябва да бъде преустановено и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

SSRI включително есциталопрам, могат да имат ефект върху големината на зеницата, което да доведе до мидриаза. Този мидриатичен ефект има потенциала да стеснява очния ъгъл, което да доведе до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. По тази причина есциталопрам трябва да се използва внимателно при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказани комбинации:

Необратими неселективни MAO

Сериозни нежелани реакции са съобщавани при пациенти, получаващи SSRI в комбинация с неселективен, необратим инхибитор на моноаминооксидазата (MAOI) и при пациенти, които наскоро са прекратили лечението със SSRI и са започнали лечение с такива MAOI (вж. точка 4.3). В някои случаи пациентът е развил серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Употребата на есциталопрам е противопоказана в комбинация с неселективни, необратими MAOI. Приложението на есциталопрам може да започне 14 дни след прекратяване на лечението с необратим MAOI. Трябва да изминат най-малко 7 дни след прекратяване на лечението с есциталопрам преди да започне лечение с неселективен, необратим MAOI.

Обратим, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риск от серотонинов синдром, комбинацията от есциталопрам с MAO-A инхибитор като моклобемид е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако комбинацията е необходима, лечението с нея трябва да започне с минималната препоръчителна доза и клиничното наблюдение трябва да бъде засилено.

Обратим, неселективен MAO- инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим, неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се прилага при пациенти, лекувани с есциталопрам. Ако комбинацията е необходима, лечението трябва да започне с минимална доза и под стриктно клинично наблюдение (вж. точка 4.3).



Необратим, селективен MAO-B инхибитор (селегилин)

Необходимо е повишено внимание при комбинация със селегилин (необратим MAO-B инхибитор) поради риска от развитие на серотонинов синдром. Дози до 10 mg/ден са използвани безопасно 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. Затова едновременното приложение на есциталопрам е противопоказано с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала, като антиаритмици клас IA и III, антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, някои антимикробни средства (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярийни лекарства, по-специално халофантрин), и някои антихистамини (астемизол, хидроксизин, мизоластин).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Серотонинергични лекарствени продукти

Едновременната употреба със серотонинергични лекарствени продукти - напр. опиоиди (включително трамадол) и триптани (включително суматриптан) може да предизвика серотонинов синдром (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които понижават прага на гърчовете

SSRI могат да понижат гърчовия праг. Необходимо е повишено внимание, когато се прилагат други лекарствени продукти, които могат да понижат гърчовия праг (напр. антидепресанти (трициклични, SSRI), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Има съобщения за засилени ефекти, когато SSRI се дават заедно с литий или триптофан, затова едновременната употреба на SSRI с тези лекарствени продукти трябва да се извършва с повишено внимание.

Жълт кантарион

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

Хеморагия

При комбинация на есциталопрам с перорални антикоагуланти може да настъпи промяна в антикоагулантния ефект. Пациентите на терапия с перорални антикоагуланти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за коагулацията, когато приложението на есциталопрам започва или спира (вж. точка 4.4). Едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да засили тенденцията за кървене (вж. точка 4.4).

Алкохол

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

Лекарствени продукти индуциращи хипокалиемия/хипомагнезиемия

Необходимо е специално внимание при едновременна употреба на лекарствени продукти, индуциращи хипокалиемия/хипомагнезиемия, тъй като това може да увеличи риска от злокачествени аритмии (вж. точка 4.4).



Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмът на есциталопрам се медира главно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 могат също да допринесат за метаболизма, макар и в по-малка степен. Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) изглежда, че отчасти се катализира от CYP2D6.

Едновременната употреба на есциталопрам и омепразол 30 mg веднъж дневно (инхибитор на CYP2C19) води до умерено повишение (приблизително 50%) на плазмените концентрации на есциталопрам.

Едновременното приложение на есциталопрам и циметидин 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен индуктор) води до умерено (приблизително 70%) повишение на плазмените концентрации на есциталопрам. Необходимо е повишено внимание, когато есциталопрам се прилага в комбинация с циметидин. Може да се наложи корекция на дозата. Следователно е необходимо повишено внимание при едновременна употреба с CYP2C19 инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или циметидин. Може да се наложи понижаване на дозата на есциталопрам в зависимост от наблюдаваните нежелани ефекти по време на едновременното лечение (вж. точка 4.4).

Ефект на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се повишено внимание, когато есциталопрам се прилага едновременно с лекарствени продукти, които основно се метаболизират от този ензим и които имат тесен терапевтичен индекс, напр. флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използва при сърдечна недостатъчност) или някои лекарствени продукти повлияващи ЦНС, които се метаболизират главно от CYP2D6, напр. антидепресанти като дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да се наложи корекция на дозата.

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

In vitro проучвания показват, че есциталопрам може да предизвика слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По отношение на есциталопрам има само ограничени данни свързани с експозиция по време на бременност. При проучвания върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Оропрекс не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е явно необходимо и след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката продължава да приема есциталопрам и през по-късните етапи на бременността, особено през третия триместър. Трябва да се избягва рязко преустановяване на приема на есциталопрам по време на бременността.

Следните симптоми могат да настъпят при новородени след приложение на SSRI/SNRI при майката в по-късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, нестабилна температура, затруднения с храненето, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и трудности със съня. Тези симптоми може да се дължат или на серотонинови ефекти, или на симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията започват веднага след скоро (<24 часа) след раждане.



Епидемиологични данни сочат, че употребата на SSRI по време на бременност, особено в късна бременност, може да увеличи риска от персистираща пулмонална хипертония при новородени (PPHN). Наблюдаваният риск е бил приблизително 5 случая на 1 000 бременности. В общата популация се наблюдават 1 до 2 случая на PPHN на 1 000 бременности.

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

Кърмене

Очаква се, че есциталопрам ще се екскретира в кърмата. Следователно кърменето не е препоръчително по време на лечение.

Фертилитет

Данни от проучвания с животни показват, че циталопрам може да повлияе на качеството на спермата (вж точка 5.3).

Доклади от случаи при хора, лекувани с някои SSRI показват, че ефектът върху качеството на спермата е обратим. До сега не е наблюдавано въздействие върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че есциталопрам не повлиява интелектуалната функция или психомоторното поведение, всеки психоактивен лекарствен продукт може да наруши уменията или способността за преценка. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за потенциалния 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 продължаване на лечението.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

По-долу са описани в таблица по системно-органна класификация и честота нежеланите реакции за SSRI, съобщавани също и за есциталопрам при плацебо-контролирани клинични изпитвания или като спонтанни постмаркетингови събития.

Честотите са взети от клинични изпитвания; те не са плацебо-коригирани.

Честотите са дефинирани като:

Много чести ($\geq 1/10$)

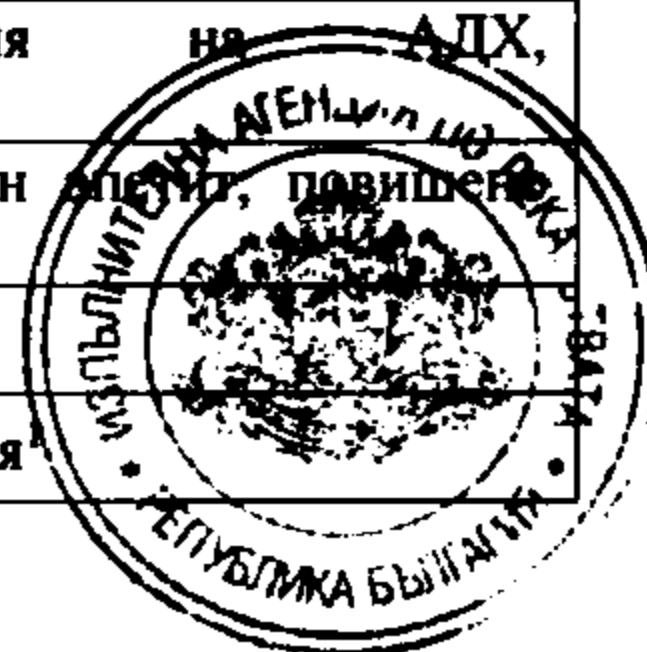
Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$), или с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)

Система орган-клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	Неизвестна	Неадекватна секреция на АДХ, хиперпролактинемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, повишен апетит, повишено телло
	Нечести	Понижено телесно телло
	Неизвестна	Хипонатриемия, анорексия



Психични нарушения	Чести	Тревожност, нервност, абнормни сънища, понижено либидо Жени: аноргазмия
	Нечести	Бруксизъм, възбуда, нервност, пристъп на паника, обърканост
	Редки	Агресия, деперсонализация, халюцинации
	Неизвестна	Мания, суицидни мисли, суицидно поведение ²
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Безсъние, сънливост, замайване, парестезия, тремор
	Нечести	Нарушение на вкуса, нарушения на съня, синкоп
	Редки	Серотонинов синдром
	Неизвестна	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии, психомоторно безпокойство/акатизия ¹
Нарушения на окото	Нечести	Мидриаза, зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия
	Редки	Брадикардия
	Неизвестна	Удължен QT-интервал на ЕКГ, камерна аритмия включително torsade de pointes
Съдови нарушения	Неизвестна	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Синузит, прозяване
	Нечести	Елитаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария, запек, повръщане, сухота в устата
	Нечести	Гастроинтестинални хеморагии (включителна ректална хеморагия)
Хепатобилиарни нарушения	Неизвестна	Хепатит, абнормни чернодробни тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Повишено изпотяване
	Нечести	Уртикария, алоpecia, обрив, сърбеж
	Неизвестна	Екхимоза, ангиоедеми
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Неизвестна	Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Мъже: нарушение на еякулацията, импотентност
	Нечести	Жени: метрорагия, менорагия
	Неизвестна	Галакторея, послеродово кървене ³ Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Едем



¹ Тези събития са съобщени за терапевтичния клас на SSRI.

² Има съобщения за случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с есциталопрам или скоро след прекратяването му (вж. точка 4.4).

³ Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).

Удължаване на QT-интервала

Съобщава се за случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия включително torsade de pointes по време на постмаркетинговия период, предимни при жени, с хипокалиемия или с предшестващо удължаване на QT-интервала или други сърдечни заболявания (вж точки 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 костни фрактури при пациенти, получаващи SSRI и TCA. Не е известен механизмът, който води към този риск.

Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението

Прекратяването на лечението със SSRI/SNRI (особено ако е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане за електрически ток), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. Обикновено тези симптоми са леки до умерени и самоограничаващи се, но при някои пациенти могат да бъдат тежки и/или продължителни. Ето защо се препоръчва, когато лечението с есциталопрам вече не е необходимо, да се премине към прекратяване на лечението чрез постепенно понижаване на дозата (вж. точки 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 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Токсичност

Клиничните данни за предозиране на есциталопрам са ограничени и редица случаи включват едновременно предозиране на други лекарства. В повечето случаи се съобщава за леки симптоми или за липса на такива. Рядко се съобщава за фатални случаи на предозиране само на есциталопрам; повечето случаи включват предозиране с едновременно приемани лекарства. Дози между 400 и 800 mg само на есциталопрам са приемани без тежки симптоми.

Симптоми

Симптомите, наблюдавани при предозиране на есциталопрам включват симптоми, които са свързани главно с централната нервна система (вариращи от замаяност, тремор и възбуда до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), гастроинтестиналната система (гадене/повръщане) и сърдечносъдовата система (хипотония, тахикардия, удължаване на QT-интервала, и аритмия) и нарушения на водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

Лечение

Няма специфичен антидот. Необходимо е да се установи и поддържа проходимост на дихателните пътища, да се осигури адекватна оксигенация и дихателна функция. Обсъди използването на стомашна промивка и активен въглен. Стомашната промивка трябва да



се направи възможно най-скоро след пероралното поглъщане. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнени показатели и провеждане на общи симптоматични поддържащи мерки. Препоръчва се проследяване на ЕКГ в случай на предозиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност/брадиаритмии, при пациенти, които използват едновременно лекарства, удължаващи QT-интервала или при пациенти с нарушен метаболизъм, напр. чернодробно увреждане.

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 първичното място на свързване. Той се захваща и за алостеричното място на серотониновия транспортер с 1 000 пъти по-нисък афинитет.

Есциталопрам няма афинитет или има много нисък афинитет към редица рецептори, включително 5-НТ1А, 5-НТ2, DA D1 и D2 рецептори, α 1-, α 2-, β -адренорецептори, хистаминовите Н1, холинергичните мускаринови, бензодиазепинови и опиоидни рецептори. Инхибирането на обратното захващане на 5-НТ е единственият вероятен механизъм, който обяснява фармакологичните и клинични ефекти на есциталопрам.

Фармакодинамични ефекти

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано ЕКГ проучване при здрави индивиди, промяната от изходната стойност на QTc (Fridericia-correction) е била 4,3 ms (90% доверителен интервал (CI): 2.2, 6.4) при доза 10 mg/ден и 10,7 ms (90% CI: 8.6, 12.8) при супратерапевтична доза 30 mg/ден (вж точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клинична ефикасност

Големи депресивни епизоди

Установено е, че есциталопрам е ефективен при остро лечение на големи депресивни епизоди в три от четири двойно-слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8-седмични) проучвания. При едно дългосрочно проучване за предотвратяване на рецидив, 274 пациенти, които са показали терапевтичен отговор по време на началната фаза на 8-седмично открито проучване с есциталопрам 10 или 20 mg/ден, са били рандомизирани да продължат лечението с есциталопрам в същата доза или с плацебо в продължение на до 36 седмици. В това проучване пациентите, получаващи продължения есциталопрам, имат значимо по-удължено време до рецидив през последвалите 36 седмици в сравнение с пациентите на плацебо.

Социално тревожно разстройство

Есциталопрам е бил ефективен както при трите краткосрочни (12-седмични) проучвания, така и при респонденти при едно 6-месечно проучване за предотвратяване на рецидив при социално тревожно разстройство. В едно 24-седмично проучване за определяне на дозировката, е демонстрирана ефикасността на 5, 10 и 20 mg есциталопрам.

Генерализирано тревожно разстройство

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

В обединени данни от три проучвания със сходен дизайн, обхващащи 421 пациенти, лекувани с есциталопрам и 419 пациенти, лекувани с плацебо от лечението са се повлияли с 47,5% и 28,9%, като 37,1% и 20,8% са постигнали ремисия. Устойчив ефект се наблюдава от седмица 1.



Поддържането на ефикасността на есциталопрам в доза 20 mg/ден е доказано в рандомизирано изпитване за поддържане на ефикасност в рамките на 24 до 76-та седмица при 373 пациенти, които са се повлияли по време на първоначалното 12-седмично открито лечение.

Обсесивно-компулсивно разстройство

При едно рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване, 20 mg на ден есциталопрам се отделя от плацебо по Y-BOCS общ скор след 12 седмици. След 24 седмици както 10, така и 20 mg на ден есциталопрам са показали по-добри резултати в сравнение с плацебо.

Предотвратяването на рецидив е демонстрирано за 10 и 20 mg на ден есциталопрам при пациенти с терапевтичен отговор на есциталопрам при 16-седмичен открит период и които са навлезли в 24-седмичен, рандомизиран, двойно-сляп, плацебо-контролиран период.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна и не зависи от приема на храна. Средното време до достигане на максимална концентрация (средно t_{max}) е 4 часа след многократно прилагане. Както при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде около 80%.

Разпределение

Явният обем на разпределение ($Vd, \beta/F$) след перорално приложение е около 12 до 26 L/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и неговите основни метаболити.

Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб до деметилирани и дидеметилирани метаболити. И двата вида метаболити са фармакологично активни. Като алтернатива, азотът може да бъде оксидиран до формиране на N-оксиден метаболит. Както изходната субстанция, така и метаболитите, отчасти се екскретират като глюкурониди. След многократно дозиране средните концентрации на деметил и дидеметил метаболитите са обикновено 28-31% и <5% съответно от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам до деметилиран метаболит се медуира основно от CYP2C19. Възможен е известен принос и 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.

Предполага се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират както по чернодробен (метаболитен) път, така и през бъбреците, като основната част от дозата се екскретира като метаболити в урината.

Линейност

Фармакокинетиката е линейна. Плазмени нива в равновесно състояние се достигат след около 1 седмица. Средни концентрации в равновесно състояние от 50 pmol/L (диапазон 20 до 125 pmol/L) се достигат при дневна доза от 10 mg.

Старческа възраст (>65 години)

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 по-възрастните отколкото при млади здрави доброволци (вж. точка 4.2).



Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh критерии A и B), полуживотът на есциталопрам е около два пъти по-дълъг и експозицията е около 60% по-висока отколкото при индивиди с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

При рацемичен циталопрам се наблюдава по-дълъг полуживот и минимално повишение на експозицията при пациенти с намалена бъбречна функция (CL_{cr} 10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са проучени, но те могат да бъдат повишени (вж. точка 4.2).

Полиморфизъм

Има наблюдения, че лошите метаболизатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-високи плазмени концентрации на есциталопрам от екстензивните метаболизатори. Не се наблюдава значима промяна в експозицията при лошите метаболизатори по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани пълни конвенционални предклинични проучвания за есциталопрам, тъй като подобните токсикокинетични и токсикологични проучвания при плъхове с есциталопрам и циталопрам показват сходен профил. Ето защо, цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана за есциталопрам.

Сравнителни токсикологични проучвания при плъхове сочат, че есциталопрам и циталопрам причиняват сърдечна токсичност включително застойна сърдечна недостатъчност, след няколко седмично третиране с дози, които предизвикват обща токсичност. Изглежда, че кардиотоксичността корелира повече с максималните плазмени концентрации отколкото със системните експозиции (AUC). Максималните плазмени концентрации на ниво без ефект са по-високи (8 пъти) от постигнатите при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е само 3-4 пъти по-висока от експозицията, достигната при клинична употреба. За циталопрам стойностите на AUC за S-енантиомер са 6 до 7 пъти по-високи от експозицията, достигната при клинична употреба. Тези находки вероятно са свързани със засиленото въздействие върху биогенните амини, т.е. вторично на основните фармакологични ефекти, което води до хемодинамични ефекти (намаление на коронарния кръвоток) и исхемия. Все пак, точният механизъм на кардиотоксичност при плъховете не е ясен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клинични изпитвания с есциталопрам не сочат никаква клинична значимост на тези находки.

При плъхове е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани, напр. бял дроб, епидидими и черен дроб след по-продължително третиране с есциталопрам и циталопрам. Находките в епидидими и черен дроб са наблюдавани при експозиции сходни на тези при хора. Ефектът е обратим след прекратяване на лечението. Акумулирането на фосфолипиди (фосфолипидоза) при животни се наблюдава във връзка с редица катионни амфифилни лекарства. Не е известно дали този феномен има някаква значимост за хора.

В едно проучване за токсикологичност при развитие на плъхове са наблюдавани ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и обратимо забавяне на осификацията) при експозиции, изразяващи се в AUC надхвърляща експозицията при клинична употреба. Не е отбелязана по-голяма честота на малформации. Пре- и постнатално проучване показва намалена преживяемост през периода на лактация при експозиции с AUC над експозицията по време на клинична употреба.

Данните при животни показват, че циталопрам предизвиква намаление на индекса на фертилитета и индекса на забременяване, намаление на броя на имплантациите, абортна сперма при експозиции, които надхвърлят експозициите при хора. Няма подобни находки за животни по отношение на есциталопрам.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Колоиден безводен силициев диоксид,
Кроскармелоза натрий
Талк
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Хипромелоза бсР
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

PVC/PVDC/Alu блистер

Да се съхранява под 25°C

Пластмасова (полиетиленова) опаковка за таблетки

Да се съхранява под 30°C

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Alu блистер

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 и 200 филмирани таблетки

Пластмасова (полиетиленова) опаковка за таблетки

100 и 200 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20140174

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

Дата на първо разрешаване: 09.06.2014 г.

Дата на последно подновяване: 14.08.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

