

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есциталопрам-Тева 10 mg филмирани таблетки
Escitalopram-Teva 10 mg film-coated tablets

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Филмирана таблетка на продукта - Приложение 1	
№	20050428
№	27721 / 24-11-2014
№	

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, филмирана, двойно изпъкнала таблетка с делителна черта от едната страна и с вдлъбнато релефно означение "9" отляво на делителната черта и "3" от дясната. Другата страна на таблетката е с вдлъбнато релефно означение "7462". Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

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 обесивно-компулсивно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Безопасността на дневни дози над 20 mg не е доказана.

Голям депресивен епизод

Обичайната дозировка е 10 mg веднъж 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 лечение. След отзвучаване на симптомите, за консолидация на отговора е необходимо лечение в продължение на поне 6 месеца.

Паническо разстройство с или без агорафобия

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

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

Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно. За облекчаване на симптомите обикновено са необходими 2-4 седмици. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може постепенно да бъде намалена до 5 mg или повишена до максимална доза от 20 mg дневно.



Социалното тревожно разстройство е заболяване с хроничен ход и затова за консолидиране на отговора се препоръчва лечение в продължение на 12 седмици. Продължително лечение на отговорилите на терапията е било проучвано в продължение на 6 месеца и може да се обмисли индивидуално за профилактика на рецидиви; ползите от лечението трябва да бъдат оценявани на редовни интервали.

Социално тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин на специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекомерна срамежливост. Фармакотерапията е показана само ако разстройството интерферира значително с професионалните и социални ангажименти.

Ролята на тази терапия 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 веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши максимално до 20 mg дневно.

Продължително лечение на отговорилите на терапията е било проучвано в продължение на най-малко 6 месеца при пациенти, приемащи 20 mg дневно. Ефектите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на определени 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 максимално до 20 mg дневно.

Тъй като обсесивно-компулсивното разстройство е хронично заболяване, пациентите трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от време, за да са безсимптомни.

Ефектите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на определени интервали от време (вж. точка 5.1).

Хора в старческа възраст (>65-годишна възраст)

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

Ефикасността на Есциталопрам-Тева филмирани таблетки при социално тревожно разстройство при пациенти в старческа възраст не е проучвана.

Педиатрична популация

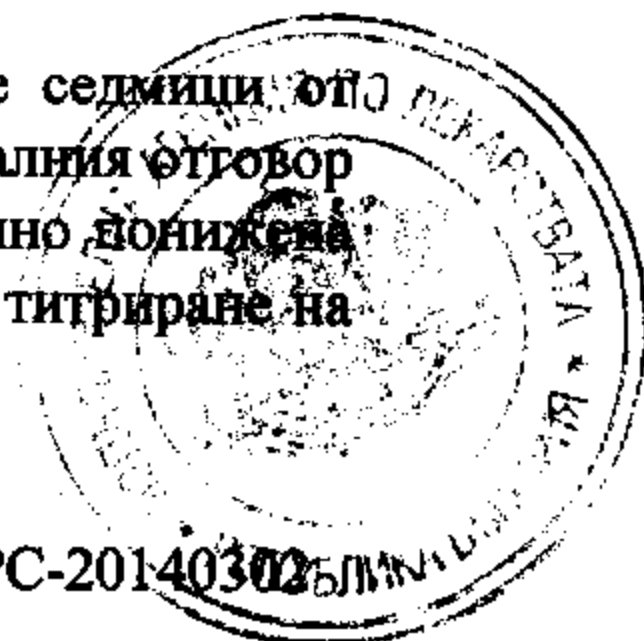
Есциталопрам-Тева филмирани таблетки не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не е необходима адаптация на дозата. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (Cl_{CR} под 30 ml/min), се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане, през първите две седмици терапията се препоръчва начална доза от 5 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши до 10 mg дневно. При пациенти със силно понижена чернодробна функция се препоръчва предпазливост и изключително внимателно титриране на дозата (вж. точка 5.2).



Лоши метаболитатори на CYP2C19

За пациенти, за които е известно, че са лоши метаболитатори по отношение на CYP2C19 се препоръчва начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от терапията. 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 спиране на терапията

Внезапното спиране на лечението трябва да се избягва. За да се намали риска от поява на симптоми на отнемане при спиране на лечението с есциталопрам, дозата трябва да се намалява постепенно на интервали от най-малко една до две седмици (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата, при спиране на лечението се появят трудно поносими от пациента симптоми, може да се обмисли възвръщане към предварително предписаната доза. След това лекарят може да продължи намаляването на дозата, но на по-големи интервали от време.

Начин на приложение

Есциталопрам-Тева филмирани таблетки се прилага като еднократна дневна доза и може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към есциталопрам 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 ажитация, тремор, хипертермия и др. (вж. точка 4.5).

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

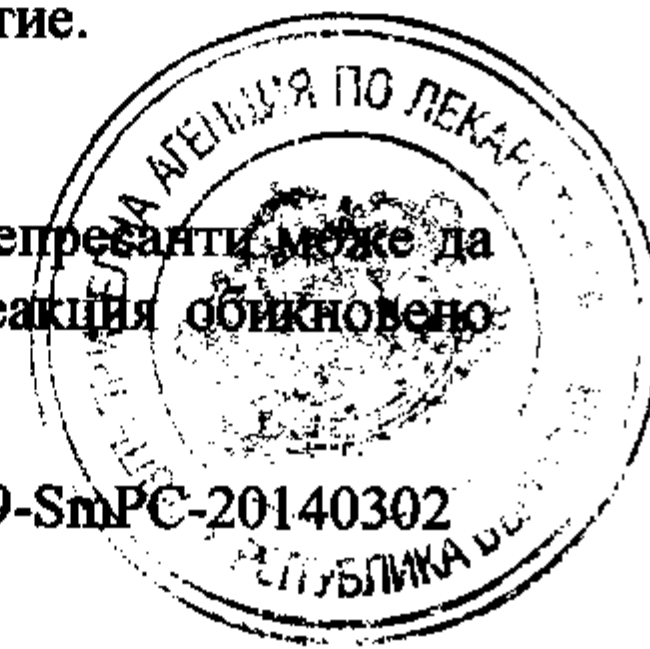
Следващите специални предупреждения и предпазни мерки са валидни за терапевтичния клас на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs).

Педиатрична популация

Есциталопрам-Тева филмирани таблетки не трябва да се използва при лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. В клинични проучвания при деца и юноши лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези на плацебо са били по-често наблюдавани суицидно поведение (суициден опит и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв). Ако въпреки това въз основа на клиничния опит се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за проява на суицидни симптоми. Освен това, липсват данни за дългосрочната безопасност на есциталопрам при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Парадоксална тревожност

Някои пациенти с паническо разстройство в началото на терапията с антидепресанти може да почувстват усилване на симптомите на тревожност. Тази парадоксална реакция обикновено



отминава в рамките на две седмици при продължаване на терапията. За намаляване вероятността за анксиогенен ефект се препоръчва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2).

Гърчове

Есциталопрам трябва да бъде спрял, ако пациентът развие гърчове за първи път или ако има повишена на честота на гърчовете (при пациенти с предшестваща диагноза на епилепсия). Употребата на SSRIs трябва да бъде избягвана при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Мания

SSRIs трябва да се използват предпазливо при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Употребата на SSRIs трябва да бъдат прекратена при всеки пациент навлизащ в манийна фаза.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението с SSRIs може да наруши гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да е необходимо адаптиране на дозировката на инсулина и/или пероралните хипогликемизиращи средства.

Суицидни опити/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се асоциира с повишен риск от суицидни мисли, самоанаряване и суициди (опити за самоубийство). Този риск персистира до установяване на значима ремисия. Тъй като през първите няколко или повече седмици от лечението може да не се появи подобрене, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до появата му. Като цяло клиничният опит е показал, че рискът от суициди може да се повиши в ранните етапи от възстановяването.

Други психиатрични състояния, за които се предписва Есциталопрам-Тева също може да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. В допълнение тези състояния може да съпътстват тежко депресивно разстройство. Затова когато се лекуват пациенти с други психиатрични нарушения, трябва да се съблюдават същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с тежко депресивно разстройство.

Известно е, че пациентите с анамнеза за опити за самоубийство или такива, показващи значителна степен на суицидни мисли, преди започване на лечението са с по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирано клинично проучване на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични нарушения, е показал повишен риск от суицидно поведение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти под 25-годишна възраст.

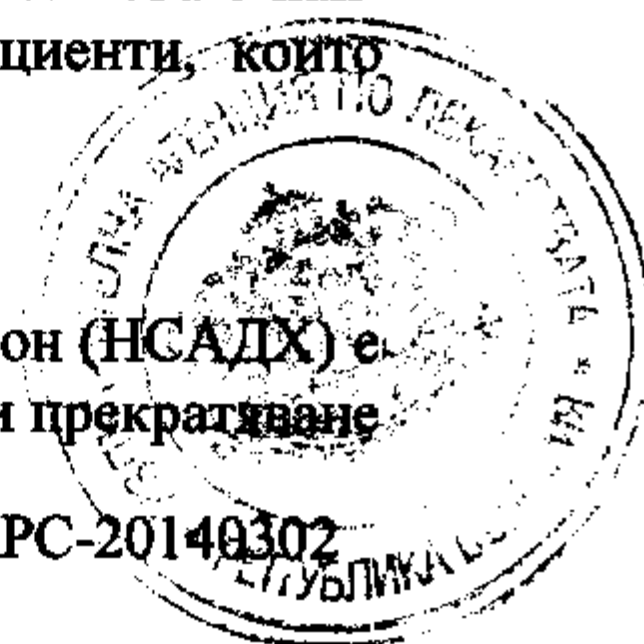
Непосредственото наблюдение на пациенти и главно на тези с висок риск трябва да върви успоредно с лекарствената терапия, особено в началото на лечението и след промени на дозата. Пациентите (хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени за необходимостта да наблюдават за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и веднага да потърсят медицинска помощ при наличие на такива симптоми.

Акатизия/психомоторна възбуда

Употребата на SSRIs/SNRIs е била свързана с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно, неприятно или водещо до дистрес усещане за безпокойство и необходимост от движение, често придружена от невъзможност да се седи или стои на едно място. Това е най-вероятно да се появи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Хипонатриемия

Хипонатриемия вероятно, поради неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (НСАДХ) е била съобщавана рядко при употребата на SSRIs и като цяло е била обратима при прекратяване



на лечението. При пациенти с повишен риск като такива в старческа възраст или пациенти с цироза или които получават съпътстваща терапия с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипонатриемия е необходима предпазливост.

Кръвоизлив

Има съобщения за кожни кръвоизливи като екхимози или пурпура с SSRIs. При пациенти, приемащи SSRIs, особено в комбинация с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти, повлияващи тромбоцитната функция [напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол] и при пациенти с хеморагична диатеза е необходима предпазливост.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Налице е ограничен клиничен опит от комбинираното приложение на SSRIs с ЕКТ.

Серотонинов синдром

Ако есциталопрам се използва едновременно с лекарствени продукти със серотонинергични ефекти като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан се препоръчва предпазливост.

В редки случаи серотонинов синдром е бил съобщаван при пациенти, използващи SSRIs заедно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация на симптоми като ажитация, тремор, миоклонус и хипертермия може да насочи за развитието на това състояние. При подобна проява, лечението с SSRIs и серотонинергичен лекарствен продукт трябва да бъде незабавно прекратено и да се започне симптоматична терапия.

Жълт кантарион

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

Симптоми на отнемане наблюдавани при прекратяване на лечението

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

Рискът от развитие на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително от продължителността и дозата на терапията и скоростта на намаляване на дозата. Съобщавани са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и чувство за удряне от ток), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези симптоми са леки до умерено тежки, но при някои пациенти може да са много тежки. Те обикновено се появяват през първите няколко дни след прекратяване на терапията, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които непреднамерено са пропуснали доза. Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и изчезват в рамките на 2 седмици, макар че при някои хора те може да са продължителни (2-3 месеца или повече). Затова се препоръчва лечението с есциталопрам да се прекратява постепенно за период от няколко седмици или месеци съобразно нуждите на пациента (виж “Симптоми на отнемане наблюдавани при прекратяване на терапията”, точка 4.2).

Коронарно сърдечно заболяване

Поради ограничения клиничен опит, при пациенти с коронарно заболяване се препоръчва предпазливост (вж. точка 5.3).



Удължаване на QT-интервала

Установено е, че есциталопрам води до дозозависимо удължаване на QT-интервала. В постмаркетинговия период, предимно при пациенти от женски пол с хипокалиемия или с предшестващо удължаване на QT-интервала, или с друго сърдечно заболяване са докладвани случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, включително *torsade de pointes*. (вж. точки 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

При пациенти с изразена брадикардия или при такива с пресен инфаркт на миокарда, или с некомпенсирана сърдечна недостатъчност се препоръчва повишено внимание.

Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия повишават риска за развитие на малигнени аритмии и трябва да бъдат коригирани преди да започне лечението с есциталопрам.

Ако се лекуват пациенти със стабилно сърдечно заболяване, преди започване на лечението трябва да се обмисли ЕКГ изследване.

Ако в хода на лечението с есциталопрам се появят признаци на сърдечна аритмия, лечението трябва да бъде прекратено и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

SSRIs, включително есциталопрам може да има ефект върху размера на зеницата, в резултат на мидриаза. Този ефект на мидриаза има потенциал да стесни ъгъла на окото, което води до повишаване на вътреочното налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Есциталопрам трябва да се използва с повишено внимание 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

При пациенти, получаващи SSRI в комбинация с неселективен необратим инхибитор на моноаминооксидазата (MAOI), както и при пациенти, които наскоро за прекратили лечение с SSRI и са започнали лечение с такъв MAOI са били съобщени случаи на сериозни реакции (вж. точка 4.3). В някои случаи пациентът е развил серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни необратими MAOI. Есциталопрам може да бъде започнат 14 дни след спиране на терапията с необратим MAO-инхибитор. Най-малко 7 дни трябва да изминат след спиране на лечението с есциталопрам, преди да се започне терапия с неселективен необратим MAOI.

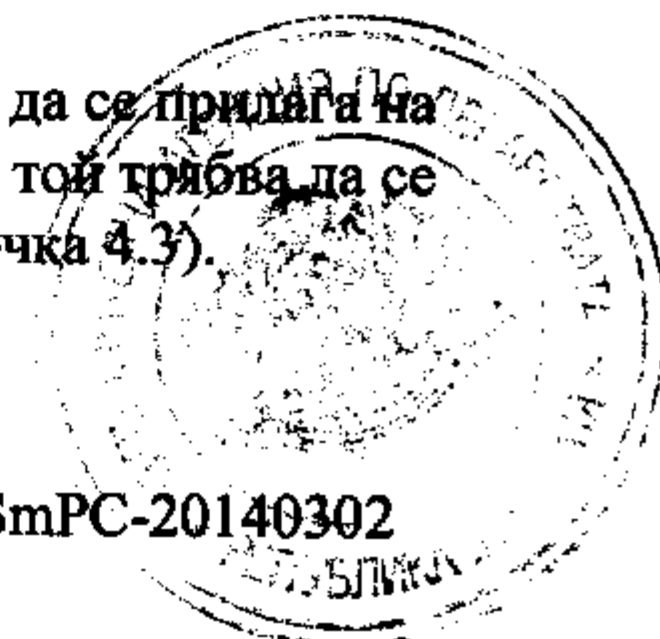
Обратим селективен MAO-A-инхибитор (моклобемид)

Поради риска от серотонинов синдром, комбинацията на есциталопрам с MAO-A-инхибитор, като меклобемид е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако комбинацията е доказано необходима, лечението трябва да започне с минималната препоръчителна дозировка и се изисква непосредствено клинично наблюдение.

Обратим неселективен MAO-инхибитор (линезолид)

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

Необратим селективен MAO-B-инхибитор (селегилин)



Поради риск от развитие на серотонинов синдром при комбинацията есциталопрам и селегилин (необратим MAO-B-инхибитор) се налага повишено внимание. Селегилин в дози до 10 mg дневно е бил прилаган безопасно с рацемичен циталопрам.

Удължаване на QT-интервала

Не са провеждани фармакокинетични и фармакодинамични проучвания на есциталопрам в комбинация с други лекарствени продукти, за които е известно че удължават QT-интервала. Не може да се изключи адитивен ефект между есциталопрам и такива продукти. Следователно едновременното приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала като антиаритмици от клас IA и III, антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, някои антибиотици (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин за интравенозно приложение, пентамидин, антималярици, особено халофантрин), някои антихистамини (астемизол, мизоластин) е противопоказано.

Комбинации изискващи предпазни мерки при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти

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

Лекарствени продукти понижаващи гърчовия праг

SSRIs може да понижат гърчовия праг. Препоръчва се повишена предпазливост когато есциталопрам се прилага заедно с други лекарствени продукти с капацитет да понижат гърчовия праг [напр. антидепресанти (трициклични антидепресанти, SSRIs), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мифлокин, бупропион и трамадол].

Литий, триптофан

Когато SSRIs са били прилагани в комбинация с литий или триптофан е имало съобщения за усилен ефект, поради което съпътстващата употреба на SSRIs с тези лекарствени продукти трябва да става предпазливо.

Жълт кантарион

Съпътстващата употреба на SSRIs с растителни препарати съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

Кръвоизлив

Променени антикоагулантни ефекти може да се наблюдават когато есциталопрам се прилага в комбинация с перорални антикоагуланти. Пациенти, които са на лечение с перорални антикоагуланти, трябва да бъдат стриктно контролирани когато се започва или прекратява лечение с есциталопрам

Едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да повиши риска от кървене (вж. точка 4.4).

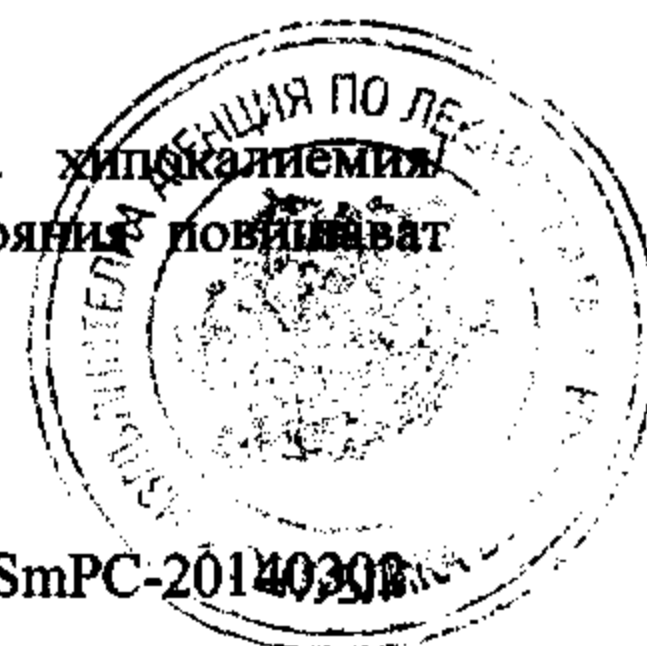
Алкохол

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между алкохол и есциталопрам, но както при всички психотропни лекарствени продукти, комбинацията не се препоръчва.

Лекарствени продукти, предизвикващи хипокалиемия/хипомагниемия

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба на хипокалиемия/хипомагниемия индуциращи лекарствени продукти, тъй като тези състояния повишават 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, но CYP3A4 и CYP2D6 също може да допринасят за метаболизма в по-малка степен. Метаболизмът на главния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) изглежда е частично катализиран от CYP2D6.

Едновременното приложение на есциталопрам с омепразол 30 mg 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%) повишение на плазмените концентрации на есциталопрам. Когато есциталопрам се прилага едновременно с циметидин е необходима предпазливост. Препоръчва се адаптиране на дозата

Затова когато есциталопрам се използва едновременно с инхибитори на CYP2C19 (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, лансопразол, тиклопидин) или циметидин е необходима предпазливост. Може да е необходимо намаление на дозата на есциталопрам въз основа на мониторирането на нежеланите реакции по време на лечението.

Ефекти на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Когато есциталопрам се прилага едновременно 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 някои действащи на ЦНС лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP2D6, напр. антидепресанти като дезипирамид, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол е необходимо внимание. Може да се изисква адаптиране на дозите.

Едновременната употреба с дезипирамид или метопролол води в двата случая до двукратно повишение на плазменото ниво на тези два субстрата на CYP2D6. *In vitro* проучванията са доказали, че есциталопрам освен това може да предизвика слабо инхибиране на CYP2C19. При едновременната употреба с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19 е необходима предпазливост.

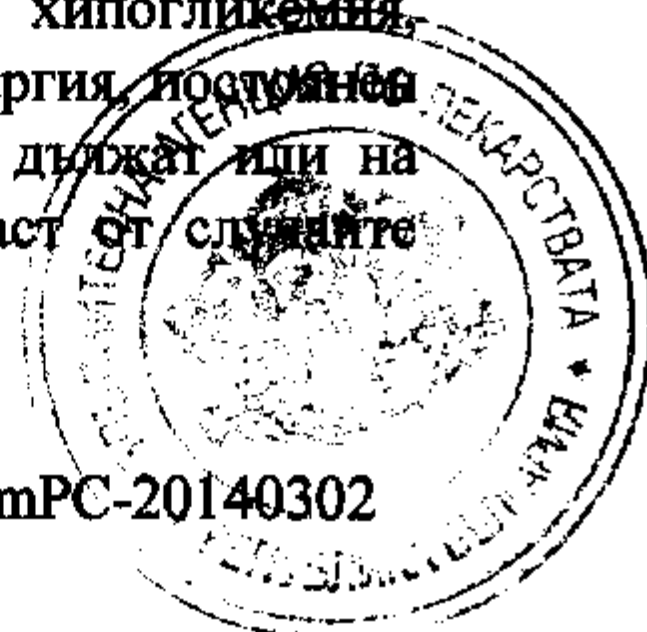
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на есциталопрам при бременни жени. В проучвания за репродуктивна токсичност с есциталопрам проведени при плъхове са били наблюдавани ембрио-фетотоксични ефекти, но без повишена честота на малформациите (вж. точка 5.3). Есциталопрам-Тева трябва да се използва по време на бременност само в случай на категорична необходимост и само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Новородените деца трябва да бъдат наблюдавани, ако употребата на Есциталопрам-Тева от майката е продължила и по време на третия триместър от бременността. Внезапното спиране на терапията трябва да се избягва по време на бременност.

След като майката е употребявала SSRI/SNRI в късните етапи от бременността, при новородените може да се появят следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, треперене, възбудимост, летаргия, постранна плач, сомнолентност и трудно заспиване. Тези симптоми биха могли да се дължат или на серотонинергични ефекти или на симптоми на отнемане. В по-голямата част от случаите усложненията започват веднага или скоро (<24 часа) след раждането.



Епидемиологичните данни са показали, че употребата на SSRIs по време на бременност и особено по време на късна бременност може да повиши риска от персистираща белодробна хипертония при новородените (ПБХН). Наблюдаваният риск е бил приблизително 5 случая на 1 000 бременности. За общата популация се наблюдават 1 до 2 случая на ПБХН на 1 000 бременности.

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в кърмата. Следователно кърменето не се препоръчва по време на лечение.

Фертилитет

Проучванията при животни са показали, че циталопрам може да засегне качеството на семенната течност.

Наблюденията при хора с някои SSRIs са установили, че ефектът върху качеството на семенната течност е обратим. Досега не са наблюдавани ефекти по отношение на фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че е било установено, че есциталопрам не повлиява интелектуалната функция или психомоторните умения, всеки психоактивен лекарствен продукт може да наруши преценката или способностите. Пациентите трябва да са предупредени за възможния риск за влияние върху способността им за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

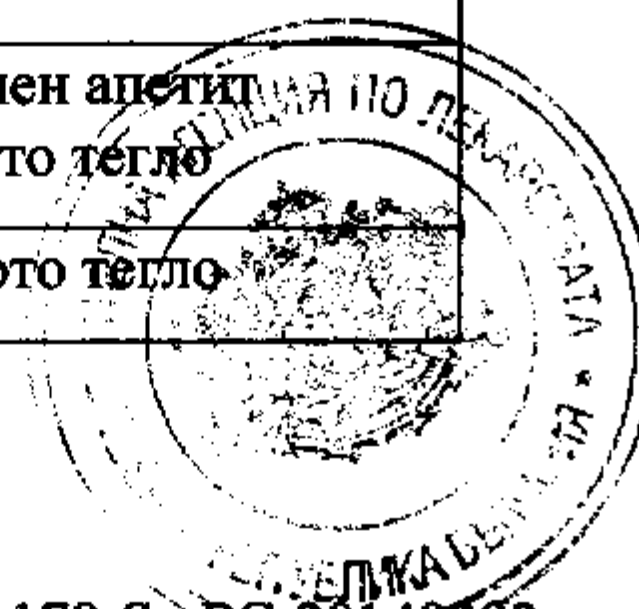
Нежеланите реакции са най-чести през първата или втората седмица от лечението и обикновено с намаляваща интензивност и честота с продължаване на лечението.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

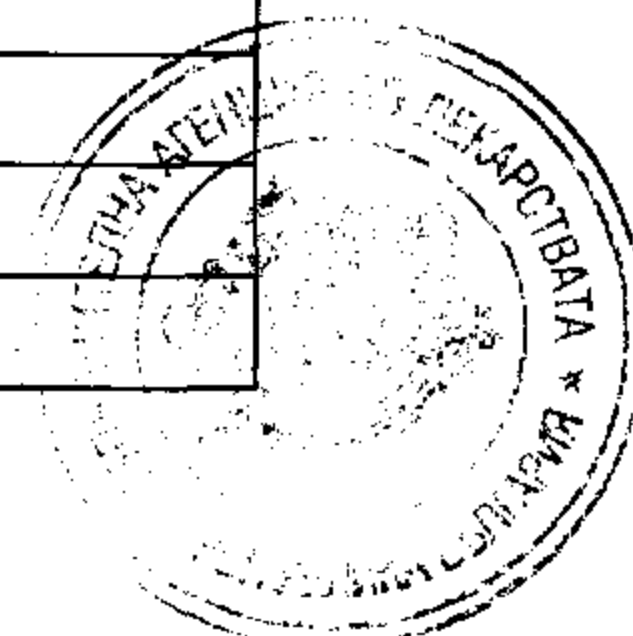
Нежеланите реакции познати за SSRIs и съобщавани също за есциталопрам по време на плацебо контролирани клинични проучвания или като спонтанни постмаркетингови съобщения са описани по-долу по системно-органи класове и честота.

Честотите са взети от клинични проучвания; не са плацебо коректни. Честотите са определени 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 ($\leq 1/10\ 000$) или с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Системо-органи класове	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция
Ендокринни нарушения	С неизвестна честота	Неадекватна секреция на АДХ
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, повишен апетит, повишаване на телесното тегло
	Нечести	Понижаване на телесното тегло



	С неизвестна честота	Хипонатриемия, анорексия ²
Психични нарушения	Чести	Тревожност, безпокойство, абнормни сънища Жени и мъже: понижено либидо Жени: аноргазмия
	Нечести	Бруксизъм, ажитация, нервност, панически атаки, състояние на обърканост
	Редки	Агресия, деперсонализация, халюцинации
	С неизвестна честота	Мания, суицидни мисли и суицидно поведение ¹
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Безсъние, сомнолентност замаяност, парестезия, тремор
	Нечести	Промени във вкуса, нарушения на съня, синкоп
	Редки	Серотонинов синдром
	С неизвестна честота	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии, психомоторно безпокойство/акатизия ²
Нарушения на окото	Нечести	Мидриаза, зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия
	Редки	Брадикардия
	С неизвестна честота	Електрокардиографско удължаване на QT интервала Камерна аритмия, включително <i>torsade de pointes</i>
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Синузит, прозяване
	Нечести	Елитаксис
Стомашно-чревни	Много чести	Гадене



нарушения	Чести	Диария, констипация, повръщане, сухота в устата
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоизливи (включително ректорагия)
Хепато-билиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, патологично променени чернодробни функционални изследвания
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Чести	Повишено изпотяване
	Нечести	Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус
	С неизвестна честота	Екхимоза, ангиоедем
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Ретенция на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Мъже: нарушение на еякулацията, импотентност
	Нечести	Жени: метрорагия, менорагия
	С неизвестна честота	Галакторея Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Отпадналост, пирексия
	Нечести	Оток

¹ По време на скоро след прекратяване на лечението есциталопрам са съобщавани случаи на суицидни мисли и суицидно поведение (вж. точка 4.4).

² Тези събития са съобщавани за лекарствата от терапевтичната група на SSRIs.

Удължаване на QT-интервала

От постмаркетинговия период са съобщавани случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, включително *torsade de pointes*, главно при пациенти от женски пол с хипокалиемия или предшестващо удължаване на QT-интервала или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Клас ефекти

Епидемиологичните проучвания проведени предимно при пациенти на и над 50-годишна възраст са показали повишен риск от костни фрактури при пациенти, получаващи SSRIs и TCA. Механизмът, по който се повишава риск е неизвестен.

Симптоми на отнемане наблюдавани при спиране на терапията

Спирането на SSRIs/SNRIs (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане: замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане като удар от електричество), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища) или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария,



палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения са най-често съобщаваните нежелани реакции. Като цяло тези събития са леки до умерени и са самоограничаващи се по характер, макар че при някои пациенти те може да бъдат тежки и/или продължителни. Затова се препоръчва когато не е необходимо повече лечение с есциталопрам, прекратяването да става с постепенно намаляване 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 национална система за съобщаване в

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 с есциталопрам са ограничени и в много случаи включват едновременно предозиране и с други лекарства. В голяма част от случаите са съобщавани леки или никакви симптоми. Фатални случаи при предозиране само с есциталопрам са били съобщавани рядко; по-голяма част от случаите са били при предозиране и с други лекарства. Приемани са дози между 400 и 800 mg есциталопрам без каквито и да е тежки симптоми.

Симптоми

Симптомите наблюдавани в съобщените случаи на предозиране с есциталопрам са били свързани главно с централната нервна система (вариращи между 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).

Лечение

Няма специфичен антидот. Осигуряване на проходими дихателни пътища, осигуряване на адекватна оксигенация и дихателна функция. Би могло да се обмисли приложението на стомашен лаваж и активен въглен. Стомашния лаваж трябва да се проведе възможно най-скоро след перорален прием. Препоръчва се мониториране на сърдечните и жизнени показатели заедно със симптоматичните поддържащи мероприятия.

При предозиране се препоръчва ЕКГ мониториране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност/брадиаритмии, при пациенти на съпътстваща терапия с удължен QT-интервал или при пациенти с нарушен метаболизъм като чернодробно увреждане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

АТС код: N06 AB 10

Механизъм на действие



Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин (5-НТ) с висок афинитет за първичните места на захващане. Освен това свързва алостерично място върху серотониновия транспортер с 1000-кратно по-нисък афинитет.

Есциталопрам има много слаб или никакъв афинитет към голям брой рецептори, включително 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α_1 -, α_2 -, β -адренорецептори, хистаминов Н₁, мускаринови холинергични, бензодиазепинови и опиоидни рецептори.

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

Фармакодинамични ефекти

В едно двойно сляпо, плацебо контролирано ЕКГ проучване на здрави индивиди, промяната от изходните стойности на QT-интервала (коригиран по Fridericia) е била 4,3 msec (90% CI: 2,2; 6,4) в дневна доза от 10 mg и 10,7 msec (90% CI: 8,6; 12,8) в терапевтична доза от 30 mg/дневно (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 5.1).

Клинична ефикасност

Големи депресивни епизоди

Било е установено, че есциталопрам е ефективен в активното лечение на големи депресивни епизоди, в три от четири двойно слепи, плацебо контролирани краткосрочни (8-седмични) проучвания. В проучване за дългосрочна превенция на 274 пациенти, отговорили по време на началното 8-седмично открито терапевтично проучване с есциталопрам, в доза 10 или 20 mg дневно са били рандомизирани да продължат есциталопрам в същата доза или на плацебо в продължение на 36 седмици. В това проучване пациентите, приемащи продължително есциталопрам са имали значително по-дълъг интервал до рецидив през следващите 36 седмици в сравнение с тези получаващи плацебо.

Социално тревожно разстройство

Есциталопрам е бил ефективен както при три краткосрочни (12-седмични) проучвания, така и при 6-месечно проучване за рецидиви при пациенти отговорили на първоначалната терапия за социално тревожно разстройство. В 24-седмично дозоопределящо проучване е била доказана ефикасността на есциталопрам в дози от 5, 10 и 20 mg.

Генерализирано тревожно разстройство

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

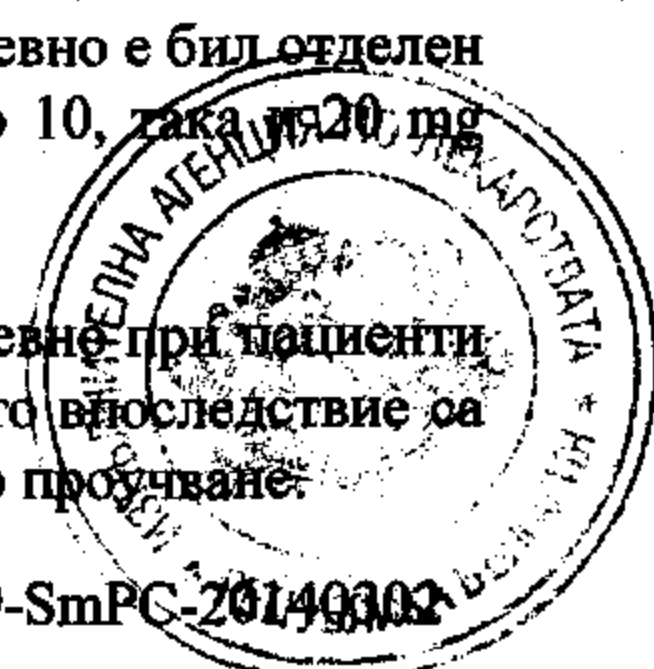
В обобщените данни от три проучвания със сходен дизайн, включващи 421 пациенти, лекувани с есциталопрам и 419 пациенти, приемали плацебо е имало съответно 47,5% и 28,9% отговорили на лечението и 37,1% и 20,8% достигнали ремисия. Постоянен ефект е наблюдаван от седмица 1.

Поддържане на ефикасността на есциталопрам 20 mg дневно е демонстрирана в 24- до 76-седмично, рандомизирано проучване за поддържане на ефикасността при 373 пациенти, които са отговорили на терапията по време на първоначалното 12-седмично лечение при отворено проучване.

Обсесивно-компулсивно разстройство

В рандомизирано двойно сляпо клинично проучване, есциталопрам 20 mg дневно е бил отделен от плацебо на Y-BOCS общ сбор след 12 седмици. След 24 седмици както 10, така и 20 mg есциталопрам дневно са били по-добри в сравнение с плацебо.

Профилактиката на рецидив е била доказана за 10 и 20 mg есциталопрам дневно при пациенти отговорили на есциталопрам по време на 16-седмичен открит период и 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. [Средно време за постигане на максимална концентрация (средно T_{max}) е 4 часа след многократни дози.] Както и рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да е около 89%.

Разпределение

Истинският обем на разпределение ($V_{d,F}$) 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 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 деметил и дидеметилския метаболит са обикновено 28-31%, и съответно под 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 ($t_{1/2\beta}$) след многократни дози е около 30 часа, а пероралния плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0,6 l/min. Основният метаболит има значително по-дълъг полуживот.

Приема се, че есциталопрам и главните метаболити се елиминират през черния дроб и бъбреците, като по-голямата част от дозата се екскретира като метаболити с урината.

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

Хора в старческа възраст (>65 години)

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

Чернодробно увреждане

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

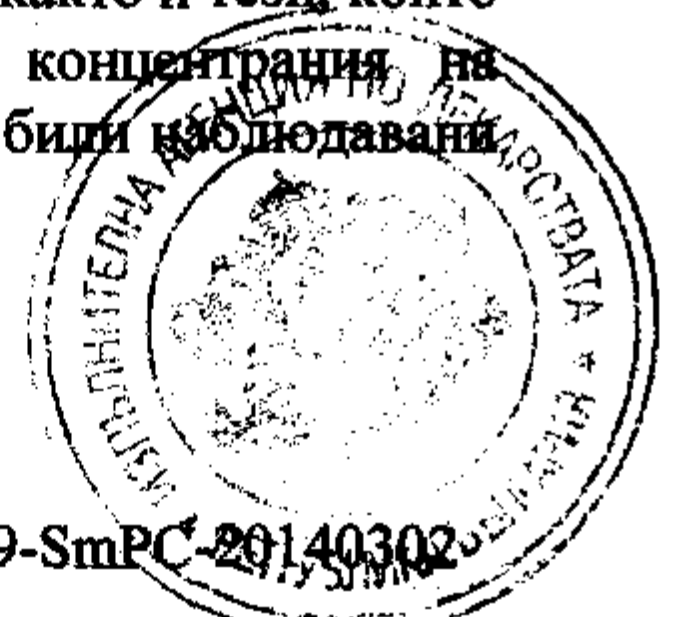
Бъбречно увреждане

С рацемичен циталопрам при пациенти с намалена бъбречна функция (Cl_{cr} 10-53 ml/min) е бил наблюдаван по-дълъг полуживот и леко повишение на експозицията. Плазмените концентрации на метаболитите не са били проучвани, но те може би са повишени (вж. точка 4.2).

Полиморфизъм

Било е наблюдавано, че лошите метаболизатори по отношение на CYP2C19, както и тези, които метаболизира в голяма степен са с два пъти по-висока плазмена концентрация на есциталопрам. По отношение на лошите метаболизатори на CYP2D6, не са били наблюдавани значителни промени в експозицията (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност



Не са били провеждани пълен набор предклинични проучвания с есциталопрам, тъй като свързаните токсикокинетични и токсикологични проучвания проведени при плъхове с есциталопрам и циталопрам са показали сходен профил. По тази причина цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана за есциталопрам.

В сравнителните токсикологични проучвания проведени с плъхове, есциталопрам и циталопрам след лечение в продължение на няколко седмици в дози, водещи до обща токсичност са довели до кардиотоксичност, включително конгестивна сърдечна недостатъчност. Кардиотоксичността изглежда корелира в по-голяма степен с пиковите плазмени концентрации отколкото със системната експозиция (AUC). Пиковите плазмени концентрации са били в излишък (8-кратно по-високи) при неефективни дози от тези, постигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е била само 3- до 4-кратно по-висока от постигнатата при клинична употреба експозиция. За циталопрам стойностите на AUC за S-енантиомера са били 6- до 7-кратно по-високи от експозицията при клинична употреба. Тези факти вероятно са свързани с прекомерното влияние на биогенните амини, т.е. вторичните върху първичните фармакологични ефекти, водещи до хемодинамични ефекти (намаление на коронарния кръвоток) и исхемия. Все пак, точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове не е изяснен. Клиничния опит с циталопрам и опита от клиничните проучвания с есциталопрам, не показват, че тези находки имат клинично значение.

В някои тъкани като бял дроб, епидидим и черен дроб, след лечение за продължителен период от време с есциталопрам и циталопрам при плъхове е било наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди. Наличието им в епидидима и черния дроб е било наблюдавано в експозиция, сходна до тази при хора. Ефектът е обратим след спиране на лечението. Натрупването на фосфолипиди (фосфолипидоза) в животни е било наблюдавано във връзка с много катионни амфифилни лекарствени продукти. Не е известно дали този феномен има някакво значение за хора.

Проучванията при животни са показали, че циталопрам в дози превишаващи терапевтичните за хора води до редуция на индекса на фертилитет и бременност, намалява броя на имплантациите и промени в качеството на семенната течност.

За този аспект при есциталопрам няма данни от проучвания при животни.

В проучвания за токсичност при плъхове по отношение на развитието са били наблюдавани ембриотоксични ефекти (намалено тегло на фетуса и обратимо забавяне на осификацията) в експозиции от гледна точка на AUC по-високи по отношение на експозицията, постигната по време на клинична употреба. Не е била отчетена по-висока честота на малформациите. Пре- и постнатално проучване е показало понижена преживяемост по време на периода на лактация в дози по-високи от тези, постигнати по време на клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Опадрай Y-1 7000H бяло (хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка (картонената кутия), за да се предпази светлина и от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVdC–Алуминий блистери. Опаковки от 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200 и 500 филмирани таблетки и перфорирани еднодозови блистери с 49 x 1, 50 x 1, 100 x 1 и 500 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

П-4508
Reg. №: 20090128

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

20 март 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

