

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есобел 20 mg филмирани таблетки
Essobel 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

2011 00 16

Разрешение №

1-32093

08-01-2016

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Изменение №

Всяка филмирана таблетка съдържа 25,55 mg есциталопрам оксалат (*Escitalopram oxalate*) като активно вещество, еквивалентни на 20 mg есциталопрам (*Escitalopram*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат - 103,40 mg.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Овални, бели филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, а от другата с релефно изображение „20“. При необходимост, таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на голям депресивен епизод
- Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия
- Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия)
- Лечение на генерализирано тревожно разстройство
- Лечение на обесивно-компулсивно разстройство

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Няма данни за безопасността при прилагане на дневна доза превишаваща 20 mg.

Голям депресивен епизод

Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор, дозата може да бъде повишена до максимум 20 mg дневно. Обикновено 2-4 седмици са необходими за получаване на антидепресивен отговор. След като симптомите бъдат преодолени, е необходим поне 6-месечен период на лечение за консолидиране на отговора.

Паническо разстройство с или без агорафобия

Препоръчва се през първата седмица да се прилага първоначална доза от 5 mg, преди дозата да бъде увеличена на 10 mg дневно. По-нататък дозата може да бъде увеличена на максимум 20 mg дневно, в зависимост от индивидуалния отговор. Максимална ефективност се постига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.

Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно. Обикновено са необходими 2-4 седмици за облекчаване на симптомите. В зависимост от индивидуалния отговор дозата може да се намали на 5 mg или да се увеличи най-много до 20 mg дневно.



Социалното тревожно разстройство е хронично заболяване и се препоръчва лечение от 12 седмици, за да се постигне консолидиран отговор. Превенцията на релапса е демонстрирана при 6-месечно клинично проучване и е индивидуална; ползите от терапията трябва да бъдат преценявани на регулярни интервали.

Социалното тревожно разстройство е добре дефиниран термин за специфично заболяване, което не трябва да се бърка с прекалена срамежливост. Фармакотерапията е показана, само ако заболяването влияе в значителна степен върху професионалните и социалните дейности.

Мястото на провеждане на това лечение не е взето под внимание в сравнение с когнитивната поведенческа терапия. Фармакотерапията е част от общата терапевтична стратегия.

Генерализирано тревожно разстройство

Първоначалната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена най-много до 20 mg дневно.

Отговорът на дългосрочното лечение е проучван в продължение на поне 6 месеца при пациенти, приемащи 20 mg/ден. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преценявани на постоянни интервали (вж. точка 5.1).

Обсесивно-компулсивно разстройство

Първоначалната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор, дозата може да бъде повишена най-много до 20 mg дневно. Тъй като обсесивно-компулсивното разстройство е хронично заболяване, пациентите трябва да бъдат лекувани достатъчно дълго с цел отстраняване на симптомите. Ползите от лечението и дозировката трябва да бъдат преценявани периодично (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Есобел се прилага като единична дневна доза и таблетките може да бъдат приемани с или без храна.

Таблетките трябва да се приемат с малко вода и не трябва да се дъвчат.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

Необходимо е да се прецени необходимостта от редуциране на препоръчаната доза (вж. точка 5.2).

Максималната дневна доза при пациенти в старческа възраст е 10 mg.

Не са провеждани клинични проучвания с пациенти в старческа възраст, по отношение на ефикасността на есциталопрам, при социално тревожно разстройство.

Деца и юноши (<18 години)

Есобел не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точка 4.4).

Намалена бъбречна функция

Коригиране на дозата не е необходимо при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане. Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Намалена чернодробна функция

Препоръчва се първоначална доза от 5 mg дневно през първите две седмици при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. В зависимост от индивидуалния отговор дозата може да бъде увеличена на 10 mg дневно. Внимателно дозиране се налага при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2).

Слаби метаболитори на CYP2C19



При пациенти, за които е известно, че са т.нар. лоши метаболизатори по отношение на CYP2C19, се препоръчва първоначална доза от 5 mg дневно по време на първите две седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния отговор, дозата може да бъде повишена до 10 mg дневно (вж. точка 5.2).

Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението

Трябва да се избягва внезапното спиране на лечението. Когато се преустановява лечението с есциталопрам, и с цел да се намали риска от появата на симптоми, характерни при внезапно спиране на терапията, дозата трябва да се намалява постепенно за период от поне една до две седмици (вж. точки 4.4 и 4.8). В случай на възникване на неприемливи симптоми след намаляване на дозата или прекъсване на лечението, може да бъде обмислено възобновяване на приема. В последствие, лекарят би могъл да продължи с плавно намаляване на дозата.

4.3 Противопоказания

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

Успоредно лечение с неселективни, необратими моноаминоксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) е противопоказано, тъй като съществува риск от поява на серотонинов синдром, изразяващ се в тревога, 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 възникване на серотонинов синдром (вж. точка 4.5).

Есциталопрам е противопоказан за лечение на пациенти с данни за удължен QT-интервал, включително вроден синдром на удължен QT-интервал.

Противопоказано е приложението на есциталопрам с други лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В следните случаи е необходимо специално внимание във връзка с прилагането на лекарствени продукти от терапевтичен клас Селективни Инхибитори на Обратното Захващане на Серотонина (СИОЗС):

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Есобел не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. Суицидно поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания при деца и юноши лекувани с антидепресанти в сравнение с тези на лечение с плацебо. Ако въпреки това е взето решение да се приложи такава терапия, пациентът трябва да бъде мониториран внимателно за появата на суицидни симптоми. Няма данни за безопасността при деца и юноши по отношение техния растеж, развитие, когнитивни и поведенчески прояви.

Парадоксална тревожност

При някои пациенти с паническо разстройство може да се увеличат симптомите на безпокойство в началото на лечението с антидепресанти. Тази парадоксална реакция обикновено отшумява в рамките на две седмици от продължаващото лечение. Първата начална доза се препоръчва, за да се намали вероятността от анксиогенен ефект (вж. точка 4.2).

Гърчове

Лечението с този лекарствен продукт трябва да бъде преустановено, в случай че пациентът получи гърчове за първи път или ако има повишена честота на гърчове (при пациенти с предходна диагноза за епилепсия). Прилагането на СИОЗС при пациенти с нестабилна



епилепсия трябва да се избягва, а при контролирана епилепсия внимателно да се мониторира. Лечението трябва да се преустанови, ако честотата на пристъпите се повиши.

Мания

Прилагането на СИОЗС трябва да се осъществява с повишено внимание при пациенти с анамнеза за мания/хипомания и да се преустанови приема, когато пациента влезе в манийна фаза.

Диабет

При пациенти с диабет, лечението със СИОЗС може да повлияе гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Възможно е да се наложи адаптиране на дозата на прилагания инсулин и/или оралните антидиабетни средства.

Самоубийство/суицидни мисли или влошаване на клиничната картина

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до появата на стабилна ремисия. Тъй като до подобрене може да не се стигне през първите няколко седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно до подобряване на състоянието. От клиничния опит се знае, че рискът от самоубийство може да нарастне в ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, за които есциталопрам е предписан, могат също да бъдат асоциирани с повишен риск от суицидни ефекти. В допълнение, тези състояния могат да се влошат с тежко депресивно разстройство. Същите предпазни мерки, като при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство, трябва бъдат вземани предвид при лечение на пациенти, страдащи от други психични разстройства.

Пациенти с анамнеза за суицидни действия или такива, които имат суицидни намерения преди лечението са в по-голям риск от суицидни мисли или суицидни действия и върху тях трябва да бъде упражняван внимателен контрол по време на лечението. Мета анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания на антидепресанти върху възрастни пациенти страдащи от психотични разстройства са показали повишен риск от суицидно поведение в резултат на прилагане на антидепресанти в сравнение с 25-годишни пациенти, приемащи плацебо. Необходимо е внимателно наблюдение на пациентите и особено на онези, за които има висок риск, особено в начало на терапията, както и при последващи промени в дозата.

Пациенти (и хора, които се грижат за пациенти) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят медицинска помощ, ако се появят такива симптоми.

Акатизия / психомоторно разстройство

Употребата на Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и Селективни инхибитори на обратното захващане на норадреналина (СИОЗС/СИОЗН) се асоциират с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно чувство или силно безпокойство и необходимост от често движение съпроводено от невъзможност да се седи или стои неподвижно. Съществува по-голяма вероятност това да се случи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти с такива симптоми повишаването на дозата може да влоши тяхното състояние.

Хипонатриемия

Хипонатриемия, вероятно възникнала в резултат на нарушение в секрецията на антидиуретичен хормон, е докладвана рядко при употребата на СИОЗС и се преодолява след преустановяване на терапията. Необходимо е повишено внимание при рискови групи пациенти, като пациенти в старческа възраст, циротични пациенти или пациенти лекувани успоредно с лекарства, за които се знае, че причиняват хипонатриемия.



Хеморагия

Докладвани са случаи на абнормно кожно кървене, като екхимоза и пурпура, в следствие на лечението със СИОЗС. Необходимо е повишено внимание при пациенти приемащи едновременно перорални антикоагуланти, както и при такива пациенти, които употребяват едновременно лекарства, влияещи върху функцията на тромбоцитите (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства, тиклопидин и дипиридамола) и при пациенти със склонност към кървене.

ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Клиничният опит с едновременно приложение на СИОЗС и ЕКТ е ограничен. Затова се препоръчва повишено внимание при паралелна терапия.

Серотонинов синдром

Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на лекарствени продукти, притежаващи серотонинергични ефекти, такива като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи е докладвано за серотонинов синдром при пациенти използващи СИОЗС едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация от симптоми, като възбуда, тремор, миоклония и хипертермия могат да бъдат показател за развитие на такова състояние. В тези случаи трябва незабавно да се преустанови лечението със СИОЗС и серотонинергични лекарствени продукти, както и да се започне симптоматично лечение.

Жълт кантарион

Успоредната употреба на СИОЗС и фитопрепарати съдържащи жълт кантарион може да увеличи риска от нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението

Симптомите на отнемане при преустановяване на лечението са чести, особено ако прекъсването става внезапно (вж. точка 4.8). В клинични проучвания тези симптоми са докладвани при приблизително 25% от пациентите лекувани с есциталопрам и при 15% от пациентите приемащи плацебо.

Рискът от възникване на симптоми на отнемане може да зависи от различни фактори, включително от продължителността и дозировката при терапията, както и от степента на редуциране на дозата. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и електрошокови усещания), нарушения на съня (включително инсомния и интензивни сънища), възбуда или безпокойство, наузеа и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални нарушения са най-често докладваните нежелани реакции. Тези симптоми са обикновено леки до умерено тежки, все пак при някои пациенти те могат да бъдат тежки.

Обикновено тези симптоми възникват през първите няколко дни от прекъсване на лечението, но съществуват много рядко докладвани случаи на такива симптоми при пациенти, които неумишлено са пропуснали доза.

Тези симптоми обикновено са индивидуални за отделните пациенти и отшумяват в рамките на 2 седмици, а при други пациенти за 2–3 месеца и повече. Поради това се препоръчва преустановяване на лечението с есциталопрам да се извършва постепенно за период от няколко седмици или месеца в зависимост от нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Коронарна болест на сърцето

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



Есциталопрам трябва да се прилага предпазливо при пациенти с повишен риск от развиване на *Torsade de pointes*, например пациенти със сърдечна недостатъчност, предишен инфаркт на миокарда, брадиаритмия или пациенти, предразположени към хипокалиемия или хипомагниемия в резултат от друго заболяване, или ако едновременно приемат други лекарства.

Есциталопрам е свързан с дозо-зависимо увеличаване на QT-интервала (вж. точка 4.3).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза, като помощно вещество, и пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказани комбинации

Необратими неселективни MAO-инхибитори

Случаи на сериозни нежелани реакции са докладвани при пациенти, приемащи СИОЗС в комбинация с неселективен MAO-инхибитор и при пациенти, които наскоро са преустановили приема на СИОЗС и са започнали лечение с MAO-инхибитори (вж. точка 4.8). В някои от случаите пациентът е развил серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни MAO-инхибитори. Лечението с есциталопрам може да бъде започнато 14 дни след преустановяване на лечението с необратими MAO-инхибитори. Най-малко 7 дни трябва да минат след спиране на лечението с есциталопрам преди да се започне лечение с неселективни MAO-инхибитори.

Обратими, селективни MAO-A-инхибитори (моклобемид)

Поради съществуващ риск от серотонинов синдром, комбинацията на есциталопрам с MAO-A-инхибитор е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако комбинацията е доказано необходима, лечението трябва да започне с минималната препоръчвана доза, както и да се засили медицинския контрол.

Обратими, неселективни MAO-инхибитори (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да бъде прилаган на пациенти, лекувани с есциталопрам. Ако комбинацията е доказано необходима, лечението трябва да започне с минималната препоръчвана доза под строг медицинския контрол (вж. точка 4.3).

Необратими, селективни MAO-B-инхибитори (селегилин)

В комбинация със селегилин (необратим MAO-B-инхибитор) се налага повишено внимание, поради съществуващ риск от серотонинов синдром. Дози до 10 mg/ден селегилин са прилагани безопасно в комбинация с рацемичен циталопрам.

Комбинации, изискващи повишено внимание 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

СИОЗС може да понижат гърчовия праг. Необходимо е внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които имат свойството да понижават гърчовия праг (напр. вальпроат).



антидепресанти (трициклични антидепресанти, СИОЗС), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлохин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Докладвани са случаи на потенциране на ефектите, когато СИОЗС са били употребявани заедно с литий или триптофан, поради тази причина едновременното прилагане на СИОЗС с тези лекарствени продукти трябва да се предприема внимателно.

Жълт кантарион

Успоредната употреба на СИОЗС и фитопрепарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да увеличи риска от нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Антикоагулантният ефект на пероралните антикоагуланти може да се промени при комбиниране с есциталопрам. Необходим е внимателен коагулационен мониторинг на пациентите, приемащи перорални антикоагуланти, когато лечението с есциталопрам започва или спира (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на НСПВС може да увеличи склонността към кървене (вж. точка 4.4).

Алкохол

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Все пак, както при другите антипсихотични лекарствени продукти, не се препоръчва комбинацията с алкохол.

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмът на есциталопрам се медуира главно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 също може да вземат участие в метаболизма, но в по-малка степен. Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) вероятно частично се катализира от CYP2D6.

Едновременното приложение на есциталопрам и омепразол 30 mg веднъж дневно (CYP2C19-инхибитор) води до средно (приблизително 50%) повишаване на плазмената концентрация на есциталопрам.

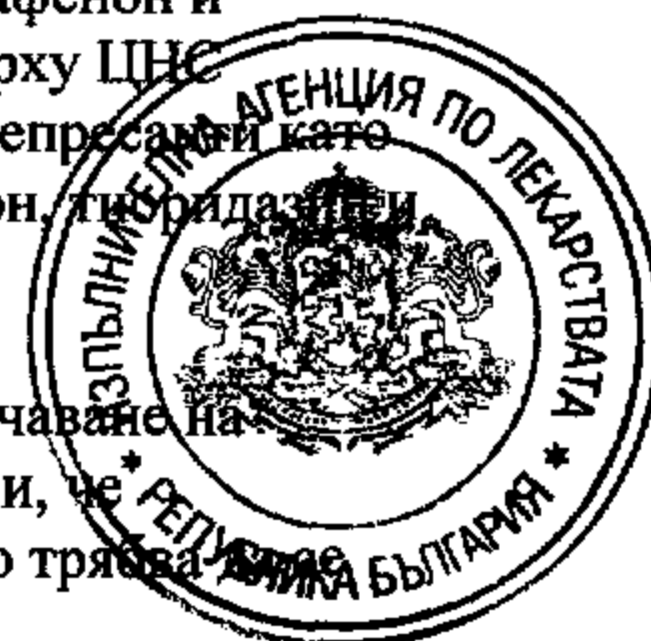
Едновременното приложение на есциталопрам с циметидин 400 mg два пъти дневно (ензимен инхибитор със среден потенциал) води до средно (приблизително 70%) повишаване на плазмената концентрация на есциталопрам.

Поради тази причина е необходимо внимание при едновременната употреба с CYP2C19-инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин. Може да се наложи намаляване на дозата на есциталопрам въз основа на мониторинг на страничните ефекти по време на съвместната употреба.

Влияние на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Внимателно трябва да се подхожда, когато есциталопрам се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират главно от този ензим и които имат тесен терапевтичен индекс, напр. флекаинид, пропафенон и метопролол (за лечение на сърдечна недостатъчност), или някои действащи върху ЦНС лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP2D6, напр. антидепресанти като дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиротриазин и калоперидол. В тези случаи може да се наложи адаптиране на дозата.

Едновременната употреба с дезипрамин или метопролол води до двойно увеличаване на плазмените нива на тези два CYP2D6-субстрата. *In vitro* проучвания са показали, че есциталопрам може да доведе и до слабо инхибиране на CYP2C19. Внимателно трябва да се



подхожда при едновременно прилагане на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Наличната информация за прием на есциталопрам по време на бременност е недостатъчна. Проведените проучвания по отношение репродуктивната токсичност на есциталопрам върху плъхове са показали ембриотоксични ефекти, но не и повишен брой инциденти с малформация (вж. точка 5.3).

Есобел не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост и след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Новородените трябва да се наблюдават, в случай че майката е употребявала Есобел в по-късните етапи на бременността и особено в третия триместър. Внезапно спиране приема на Есобел трябва да се избягва по време на бременност.

При употреба на СИОЗС/СИОЗН от майката в късните етапи на бременността у новороденото могат да се появят следните симптоми: респираторни проблеми, цианоза, апнеа, пристъпи, температурна нестабилност, проблеми с храненето, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, уплаха, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и трудно заспиване. Тези симптоми могат да се дължат на серотонинергичните ефекти или на прекъсване на лечението. В повечето случаи усложненията започват веднага или скоро (<24 часа) след раждането.

Въз основа на данни от епидемиологични проучвания се счита, че употребата на СИОЗС по време на бременност, особено при късна бременност, може да увеличи риска от персистентна белодробна хипертония при новороденото (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.

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в майчиното мляко. Поради това, не се препоръчва кърмене по време на лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че есциталопрам не е показал влияние върху интелектуалната или психомоторната функции, трябва да се има предвид, че всеки психоактивен продукт може да повлияе преценката и уменията. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за потенциална опасност употребата на есциталопрам да повлияе на тяхната способност да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции се срещат най-често по време на първата или втората седмица от лечението и обикновено отшумяват като интензитет и честота с продължаване на лечението.

Нежеланите лекарствени реакции известни за СИОЗС са докладвани също и за есциталопрам както в плацебо-контролирани клинични проучвания, така и в спонтанни постмаркетингови доклади и са показани по-долу по системно-органични класове и честота.

Честотите са взети от клинични проучвания; 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 ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органи класове	Честота	Нежелан ефект
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Неадекватна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, увеличен апетит
	Нечести	Понижено телесно тегло
	С неизвестна честота	Хипонатриемия, анорексия ¹
Психични нарушения	Чести	Тревожност, безпокойство, абнормни сънища Жени и мъже: намалено либидо Жени: аноргазмия
	Нечести	Бруксизъм, агитация, нервност, панически пристъп, обърканост
	Редки	Агресия, деперсонализация, халюцинации
	С неизвестна честота	Мания, суицидни мисли, суицидно поведение ²
Нарушения на нервната система	Чести	Инсомния, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор
	Нечести	Вкусови нарушения, нарушения на съня, синкоп
	Редки	Серотонинов синдром
	С неизвестна честота	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии
Нарушения на очите	Нечести	Мидриаза, зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия
	Редки	Брадикардия
	С неизвестна честота	Вентрикуларна аритмия, включително <i>Torsades de pointes</i> , електрокардиограма с удължен QT-интервал.
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Синузит, прозяване
	Нечести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария, запек, повръщане, сухота в устата
	Нечести	Стомашно-чревни хеморагии (включително ректална хеморагия)
Хепато - билиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Увеличено потене
	Нечести	Уртикария, алопеция, пруритус
	С неизвестна честота	Екхимоза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната	Чести	Мъже: еякулационни проблеми,



система и гърдата		импотентност
	Нечести	Жени: метрорагия, менорагия
	С неизвестна честота	Мъже: приапизъм, галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Едем
Изследвания	Чести	Повишено телесно теглото
	Нечести	Понижено телесно теглото
	С неизвестна честота	Абнормни резултатите от чернодробните тестове

¹ Тези събития са били докладвани за терапевтичния клас на СИОЗС.

² Случаите на суицидни намерения и суицидно поведение са докладвани по време на терапия с есциталопрам или непосредствено след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Случаи на удължаване на QT-интервала са докладвани по време на постмаркетинговия период, предимно при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. В двойно сляпо плацебо контролирано ЕКГ проучване при здрави индивиди, промяната от изходното ниво на QT с (Friderica-корекция) е бил 4,3 msec при доза 10 mg/ден и 10,7 msec при доза 30 mg/ден.

Епидемиологични проучвания, провеждани главно при пациенти на петдесетгодишна възраст или по-възрастни, показват увеличен риск от костни фрактури при пациенти, които приемат СИОЗС и трициклични антидепресанти (ТСА). Не са известни механизмите, които водят до този риск.

Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Преустановяване на лечението със СИОЗС/СИОЗН (особено, когато спирането е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често е съобщавано за: замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и електрошокови усещания), нарушения в съня (включително инсомния и интензивни сънища), ажитация или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални нарушения. Обикновено тези събития са слаби до умерено тежки и са индивидуални, но при някои пациенти те могат да протичат тежко и/или продължително. Затова се препоръчва, когато нуждата от лечение с есциталопрам отпадне, спирането на лечението да се осъществява постепенно (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.9. Предозиране

Токсичност

Клиничният опит при предозиране с есциталопрам е ограничен и много от случаите включват едновременно предозиране с други лекарства. В повечето случаи се докладват слаби симптоми или липса на такива. Фатални случаи на самостоятелно предозиране с есциталопрам са докладвани рядко; много от случаите включват едновременно предозиране с други лекарства. Приемани са дози от 400 mg до 800 mg есциталопрам без да се проявят тежки симптоми.

Симптоми

Докладваните симптоми при предозиране с есциталопрам са по отношение главно на централната нервна система (замаяност, тремор, ажитация, редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), гастро - интестиналната система (наузеа / повръщане) и сърдечно-съдова система (хипотония, тахикардия, удължаване на QT -интервала и аритмия), и баланси на електролити и флуиди (хипокалиемия, хипонатриемия).

Лечение

Не съществува специфичен антидот. Необходимо е възстановяване и поддържане на проходимостта на въздушните пътища. Възможно е да се пристъпи към стомашна промивка, използване на активен въглен. Стомашната промивка трябва да бъде осъществена възможно



най-скоро след пероралното приложение. Препоръчва се мониторинг на сърдечните и жизнените показатели, съпроводен от основните симптоматични поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти, Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина
АТС код: N06AB10

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-НТ) с висок афинитет към първичното място на свързване. Той се свързва с алостеричното място на серотониновия преносител, но с 1 000 пъти по-нисък афинитет.

Есциталопрам няма или има слаб афинитет към редица рецептори, включително 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α_1 -, α_2 -, β -адренорецептори, хистаминовите H₁-рецептори, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиоидните рецептори.

Инхибирането на обратното захващане на 5-НТ е единственият правдоподобен механизъм на действие, който обяснява фармакологичните и клиничните ефекти на есциталопрам.

Клинична ефикасност

Голям депресивен епизод

Есциталопрам е показал ефективност при лечение на големи депресивни епизоди в остра фаза в три от четири двойно слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8 седмици) проучвания. При проучвания върху превенцията на продължителен релапс, 274 пациенти, при които е имало отговор по време на 8-седмична открита фаза на лечение с есциталопрам 10 или 20 mg/ден, са рандомизирани да продължат лечението с есциталопрам при същата доза, или на плацебо за период от 36 седмици. В това проучване пациентите, които са продължили лечението с есциталопрам показват значително по-дълъг период на релапс след последващите 36 седмици в сравнение с пациентите, получавали плацебо.

Социално тревожно разстройство

Есциталопрам показва ефективност по отношение на социално тревожно разстройство в три краткосрочни (12-седмични) клинични проучвания, както и в 6-месечно проучване върху превенцията на релапса на социалното тревожно разстройство. При 24 седмично дозо-определящо проучване е установена ефикасността на 5, 10 и 20 mg есциталопрам.

Генерализирано тревожно разстройство

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

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

Поддържане на ефикасността от лечението с есциталопрам 20 mg/ден е демонстрирано в 24-седмично, рандомизирано, клинично изпитване върху 373 пациенти, при които се наблюдава отговор по време на първоначалното 12 седмично открито клинично проучване.

Обсесивно-компулсивно разстройство

В рандомизирано, двойно-сляпо, клинично проучване, 20 mg/ден есциталопрам е показал разлика с плацебо по общия резултат по Y-BOCS след 12 седмици. След 24 седмици, както дозата



от 10 mg/ден , така и 20 mg/ден есциталопрам са показали по-голяма ефективност в сравнение с плацебо групата.

Превенцията на релапса е демонстрирана за 10 и 20 mg/ден есциталопрам при пациенти, за които е получен терапевтичен отговор към есциталопрам в 16-седмично открито клинично проучване и които са рандомизирани за 24-седмично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб в деметилирани и дидеметилирани метаболити. И двата вида метаболити са фармакологично активни. Алтернативно, азотът вероятно се окислява до N-оксидни метаболити. Изходното вещество и метаболитите се екскретират частично като глюкурониди. След многократно дозиране средната концентрация на деметилираните и дидеметилираните метаболити е обикновено 28-31%, съответно 5% от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам в деметилирани метаболити се медира главно от CYP2C19. Възможно е участието и на ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминиране

Времето на полуживот ($t_{1/2\beta}$) след многократно дозиране е около 30 часа и пероралният плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0,6 l/min. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Счита се, че основните метаболити се елиминират през черния дроб и бъбреците, като по-голямата част се екскретират като метаболити в урината.

Линейност / нелинейност

Фармакокинетичните параметри са в линейна зависимост. Стеди-стейт плазмените нива се достигат в рамките на 1 седмица. Средните стеди-стейт концентрации от 50 nmol/l (в диапазон от 20 до 125 nmol/l) се постигат при дневна доза от 10 mg.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

Предполага се, че есциталопрам се елиминира по-бавно при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Площта под кривата (AUC) е приблизително 50% по-висока при пациенти в старческа възраст в сравнение с млади доброволци (вж. точка 4.2).

Намалена чернодробна функция

При пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане (Критерии А и В по Child-Pugh) времето на полуживот на есциталопрам е било около два пъти по-дълго, като експозицията е била 60% по-висока, отколкото при пациентите с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Намалена бъбречна функция

При рацемичния циталопрам са наблюдавани по-дълъг полу-живот и минимално увеличение на експозицията при пациенти с нарушена бъбречна функция (CL_{cr} 10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са изследвани, но те биха могли да имат повишени стойности (вж. точка 4.2).



Полиморфизъм

Установено е, че лошите метаболитори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-висока плазмена концентрация на есциталопрам в сравнение с екстензивните метаболитори. Не е наблюдавана значителна промяна в експозицията при лошите, метаболитори по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма информация относно провеждани пълни конвенционални предклинични проучвания с есциталопрам, тъй като проведените свързващи токсикокINETИЧНИ и токсикологични проучвания с есциталопрам и циталопрам върху плъхове са показали подобен профил. Поради това цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана за есциталопрам.

В сравнителни токсикологични проучвания с плъхове, след няколко седмично лечение, есциталопрам и циталопрам са причинили сърдечна токсичност, включително конгестивна сърдечна недостатъчност след прилагане на дози, причиняващи обща токсичност.

Кардиотоксичността корелира повече с пика на плазмените концентрации, отколкото със системните експозиции (AUC). Пиковите на плазмените концентрации при нива, в които не се отчита ефект, са били 8 пъти по-големи от пиковите достигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е бил едва 3-4 пъти по-висок, отколкото при експозиция по време на клинично прилагане. За циталопрам стойностите на AUC за S-енантиомера са били 6-7 пъти по-високи в сравнение с тези достигнати при клинична употреба. Данните вероятно са свързани с повишено влияние върху биогенните амини, напр. вторични към първични фармакологични ефекти, водещи до хемодинамични ефекти (понижаване на коронарния поток) и исхемия. Все пак, точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове не е установен. Клиничния опит с циталопрам и опитът в клиничните проучвания с есциталопрам не показват корелация с клиничната картина.

Наблюдавано е повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани, напр. бял дроб, надсеменници и черен дроб след третиране на плъхове за по-дълги периоди с есциталопрам и циталопрам. По отношение на надсеменниците, резултатите при плъхове и хора показват сходство. Този ефект е обратим след преустановяване на лечението. Наблюдава се натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при животни по отношение на много катионни амфифилни лекарствени продукти. Не е известно дали този феномен се наблюдава и при хора.

В проучване върху плъхове за токсичността върху растежа е отчетен и ембриотоксичен ефект (по-ниско тегло на фетуса и обратимо забавяне на осификацията) по отношение на AUC при повишена експозиция достигната по време на клинична употреба. Не е отчетена повишена честота на малформациите. Пре- и постнатални проучванията са показали по-ниска преживяемост по време на лактационния период по отношение на AUC при повишена експозиция достигната по време на клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Коповидон (Колидон VA64)
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат



Филмово покритие:

Метилхидроксипропилцелулоза (E464)

Целулоза, микрокристална (E460)

Стеаринова киселина (E570)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.3 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от непрозрачно PVC/PE/PVDC - Al фолио.

28 филмирани таблетки / 2 блистера с по 14 филмирани таблетки в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД

Околовръстен път № 36

1415 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110016

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

Дата на първо разрешаване: 06 януари 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.2015 г.

