

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20130099

BG/MA/MB-48309

Решение №

29-10-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕРСИНОЛ 10 mg филмирани таблетки
MERSINOL 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

МЕРСИНОЛ 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg есциталограм (като оксалат) (escitalopram as oxalate).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат
Всяка таблетка МЕРСИНОЛ 10 mg съдържа 1.944 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки
МЕРСИНОЛ 10 mg: Почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с дълбока делителна черта и странични делителни черти върху едната страна и обозначение „А А” върху другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на тежки 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

Не е доказана безопасност на дневни дози над 20 mg.

Тежки депресивни епизоди

Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде повишена до максимум 20 mg дневно. Обикновено са необходими 2 – 4 седмици за постигане на антидепресантен отговор. След изчезване на симптомите е необходимо лечението да продължи поне 6 месеца за консолидиране на отговора.

Паническо разстройство с или без агорафобия

Препоръчва се начална доза от 5 mg за първата седмица преди повишаване на дозата до 10 mg дневно. Дозата може да бъде повишена допълнително до максимално 20 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор на пациента. Оптимална ефективност се постига след около 3 месеца. Лечението трябва да продължи няколко месеца.

Социално тревожно разстройство

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



Социалното тревожно разстройство е заболяване от хроничен характер и се препоръчва 12-седмично лечение за консолидиране на отговора. Отговорът на дългосрочно лечение е проучван в продължение на 6 месеца и въз основа на индивидуални случаи може да се счита, че води до превенция на рецидив. Ползите от лечението трябва да бъдат преоценявани регулярно.

Социалното тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин за определено разстройство, което не трябва да се бърка с прекомерна срамежливост. Фармакотерапията е показана само ако разстройството сериозно влияе върху професионалната и социална активност.

Значението на това лечение в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е оценено. Фармакотерапията е част от цялостната терапевтична стратегия.

Генерализирано тревожно разстройство

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

Отговорът при дългосрочно лечение е проучван в период от 6 месеца при пациенти, приемащи 20 mg дневно. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани регулярно (вж. точка 5.1).

Обесивно-компулсивно разстройство

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

Тъй като ОКР е хронично заболяване, пациентите трябва да бъдат лекувани в продължителен период, за да се гарантира изчезване на симптомите.

Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани регулярно (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

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

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

Педиатрична популация

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

Увредена бъбречна функция

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Необходимо е внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min.) (вж. точка 5.2).

Увредена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 5 mg за първите две седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде повишена до 10 mg дневно. Необходимо е внимателно титриране на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

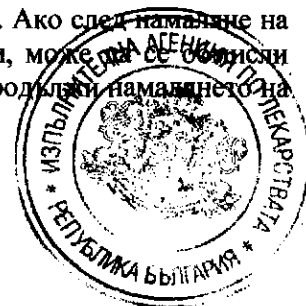
Слаби метаболитатори на CYP2C19

За пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитатори на CYP2C19 се препоръчва начална доза от 5 mg през първите две седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде повишена до 10 mg дневно (вж. точка 5.2).

Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението

Рязкото преустановяване на лечението трябва да се избягва. При преустановяване на лечението с есциталопрам дозата трябва да бъде постепенно намалявана за период от поне 1 до 2 седмици, за да се намали риска от поява на симптоми на отнемане (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата или при преустановяване на лечението се появят нежелани симптоми, може да се обмисли връщане към предходната предписана доза. В последствие лекарят може да продължи намаляването на дозата, но по-степенно.

Начин на приложение



МЕРСИНОЛ трябва да бъде приеман като единична дневна доза и може да бъде приеман с или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Противопоказано е едновременното лечение с неселективни, необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) поради риск от развиване на серотонинов синдром с възбуда, тремор, хипертермия и др. (вж. точка 4.5).

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

Есциталопрам е противопоказан при пациенти с доказано удължаване на QT интервала или страдащи от синдром на вродения удължен QT интервал.

Есциталопрам е противопоказан за съвместна употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следните специални предупреждения и предпазни мерки се отнасят до целия терапевтичен клас Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs).

Педнатрична популация

МЕРСИНОЛ не трябва да се прилага като лечение при деца и юноши под 18-годишна възраст. Суицидно поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (основно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани по-често при клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въз основа на клинична необходимост, въпреки всичко е взето решение за такова лечение, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за наличие на суицидни симптоми. В допълнение, липсват данни за дългосрочна безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Парадоксална тревожност

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

Гърчове

Лечението с есциталопрам трябва да се преустанови ако пациентът получи гърч за първи път или ако честотата на гърчовете се увеличи (при пациенти с диагностицирана епилепсия). Употребата на СИОЗС трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да бъдат проследявани отблизо.

Мания

СИОЗС трябва да бъдат прилагани с внимание при пациенти с анамнеза за мания/ хипомания. Лечението със СИОЗС трябва да бъде преустановено при всеки пациент, който навлезе в манийна фаза.

Диабет

При пациенти с диабет лечението със СИОЗС може да промени гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи адаптиране на дозата инсулин и/ или дозата на пероралните хипогликемични агенти.

Суицидни опити/ суицидни мисли или клинично влошаване



Депресията се асоциира с повишен риск от суицидни мисли, мисли за самонараняване и опити за самоубийство (суицидни събития). Този риск съществува до постигане на значима ремисия на заболяването. Тъй като може да не настъпи подобрене през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат мониторирани отблизо докато не настъпи такова подобрене. Общият клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да се увеличи на ранните етапи на възстановяване.

Другите психични състояния, за които се предписва МЕРСИНОЛ, може също да се асоциират с повишен риск от суицидни събития. В допълнение, тези състояния може да бъдат съчетани с тежко депресивно разстройство. Поради тази причина, при лечение на пациенти с други психични разстройства трябва да се съблюдават същите предупреждения, както при лечение на пациенти с тежко депресивно разстройство.

Пациенти с анамнеза за суицидни събития или такива, които показват значителна степен на суицидни мисли преди започване на лечение са изложени на по-голям риск от поява на суицидни мисли или суицидни опити и трябва да бъдат мониторирани отблизо по време на лечението. Метаанализ на плацебо контролирани клинични проучвания на антидепресантите при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показва, че съществува повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25-годишна възраст. Мониториране отблизо на пациентите и особено на тези, при които има по-голям риск, трябва да съпровожда лечението, особено в неговото начало и при адаптиране на дозата.

Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат уведомени за необходимостта от проследяване за каквото и да било клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни поведенчески промени, както и да потърсят незабавна медицинска помощ при поява на тези симптоми.

Акатизия/ психомоторно безпокойство

Употребата на SSRIs/SNRIs се асоциира с поява на акатизия, характеризираща се със субективно неприятна или изтощаваща неспокойност и необходимост от движение, често придружени от невъзможност за спокойно стоене или седене. Това е по-вероятно през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият такива симптоми, повишаването на дозата може да навреди.

Хипонатриемия

Хипонатриемия, вероятно поради недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) е докладвана рядко при употреба на СИОЗС и обикновено отшумява при преустановяване на терапията. При пациентите с риск, като пациенти в старческа възраст, пациенти с цироза или когато се прилага съвместно с други лекарства, които могат да причинят хипонатриемия, е необходимо повишено внимание.

Хеморагия

При употреба на СИОЗС са докладвани аномалии с кожно кървене като екхимози и пурпура. Препоръчва се внимание при пациенти, които приемат СИОЗС, особено при едновременна употреба на перорални антикоагуланти, лекарствени продукти, които повлияват тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти със склонност към кървене.

ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Препоръчва се внимание, тъй като клиничният опит от съвместно приложение на СИОЗС и ЕКТ е ограничен.

Серотонинов синдром

Препоръчва се внимание, ако есциталопрам е прилаган съвместно с лекарствени продукти със серотонинергични ефекти като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи е докладван серотонинов синдром при пациенти, които приемат СИОЗС съвместно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация от симптоми като възбуда, тремор,



миоклонус и хипертермия могат да са показателни за развиването на това състояние. Ако това се случи, приемът на СИОЗС и серотонинергични лекарствени продукти трябва да бъде преустановен незабавно и трябва да се започне симптоматично лечение.

Жълт кантарион

Съвместното приложение на СИОЗС и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.5).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението

Симптомите на отнемане при преустановяване на лечението са чести, особено ако преустановяването на лечението е внезапно (вж. точка 4.8). При клиничните проучвания са наблюдавани нежелани реакции при преустановяване на лечението при приблизително 25% от пациентите, лекувани с есциталопрам, и 15% от пациентите, лекувани с плацебо.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на терапията и скоростта на намаляне на дозата. Най-честите докладвани реакции са: замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за електрошок), сънни нарушения (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но въпреки това при някои пациенти те могат да са тежки като интензитет.

Обикновено те се появяват през първите няколко дни от преустановяването на лечението, но са докладвани и много редки случаи на такива симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали доза.

По принцип тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват в рамките на две седмици, въпреки че при някои пациенти могат да продължат по-дълго (2-3 месеца и повече). Поради тази причина е препоръчително дозата есциталопрам да се намалява постепенно при преустановяване на лечението в рамките на няколко седмици или месеца в зависимост от нуждите на пациента (вж. „Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението”, точка 4.2).

Коронарна болест на сърцето

Поради ограничения клиничен опит е препоръчително внимание при пациенти с коронарна болест на сърцето (вж. точка 5.3).

Удължаване на QT интервала

Доказано е, че есциталопрам причинява дозозависимо удължаване на QT интервала. В постмаркетинговия период са докладвани случаи на удължен QT интервал и вентрикуларна аритмия включително полиморфна камерна тахикардия (*torsades de pointes*), особено при жени с хипокалиемия или с анамнеза за удължен QT интервал или друго сърдечно заболяване (вж. точка 4.3; 4.5; 4.8; 4.9 и 5.1).

Препоръчва се внимание при пациенти с тежка брадикардия или при тези със скорошен инфаркт на миокарда или некомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитните нарушения като хипокалиемия и хипомагниемия повишават риска от злокачествени аритмии и трябва да бъдат лекувани преди започване на лечение с есциталопрам.

При лечение на пациенти със стабилни сърдечни заболявания преди започване на лечението трябва да се обмисли ЕКГ проследяване.

Ако по време на лечението с есциталопрам се появят симптоми на сърдечна аритмия, лечението трябва да се преустанови и да се извърши ЕКГ проследяване.

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.



МЕРСИНОЛ съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, Ларр-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:

Удължен QT интервал

Не са провеждани фармакокинетични и фармакодинамични проучвания на есциталопрам в комбинация с други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала. Не може да бъде изключен адитивен ефект на есциталопрам и тези лекарствени продукти. Поради тази причина е противопоказано съвместното приложение на есциталопрам и лекарствени продукти, които удължават QT интервала като Клас IA и III антиаритмици, антипсихотици (напр. фенотиазинови деривати, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, определени антимикубни агенти (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярийно лечение особено халюфантрин), определени антихистамини (астемизол, мизоластин).

Необратими, неселективни MAO-инхибитори

Докладвани са сериозни нежелани реакции при пациенти, които приемат СИОЗС в комбинация с неселективни необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) и при пациенти, които скоро са преустановили лечение със СИОЗС и са започнали лечение с MAO-инхибитори (вж. точка 4.3). В някои случаи пациентите са развили серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни, необратими MAO-инхибитори. Лечението с есциталопрам може да бъде започнато 14 дни след преустановяване на лечението с необратим MAO-инхибитор. Трябва да минат поне 7 дни след преустановяване на лечението с есциталопрам преди да се започне прием на неселективен, необратим MAO-инхибитор.

Обратим, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риска от серотонинов синдром, комбинацията на есциталопрам с MAO-A инхибитор като моклобемид е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако се докаже, че такава комбинация е необходима, приемът трябва да се започне с най-ниските препоръчителни дози, а клиничното мониториране трябва да се увеличи.

Обратим, неселективен MAO-инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим, неселективен MAO-инхибитор и не трябва да бъде даван на пациенти, които се лекуват с есциталопрам. Ако се докаже, че такава комбинация е необходима, приемът трябва да се започне с най-ниските дози и под строго клинично наблюдение (вж. точка 4.3).

Необратим, селективен MAO-B инхибитор (селегилин)

Необходимо е внимание при комбинацията със селегилин (необратим MAO-B инхибитор), поради риск от развиване на серотонинов синдром. Дози селегилин до 10 mg дневно са прилагани безопасно с рацемичен циталопрам.

Комбинации, изискващи специални предпазни мерки при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти

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

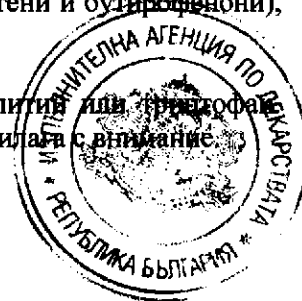
Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг

СИОЗС могат да понижат гърчовия праг. Препоръчва се внимание, когато те се приемат съвместно с други лекарствени продукти, които могат да понижат гърчовия праг (напр. антидепресанти (трициклични антидепресанти, СИОЗС), невролептици (фенотиазини, тioxантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Докладвани са засилени ефекти, когато СИОЗС са приемани съвместно с литий или триптофан. Поради тази причина комбинацията от СИОЗС и тези лекарства трябва да се прилага с внимание.

Жълт кантарион



Съвместната употреба на СИОЗС и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да има за резултат повишена честота на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Хеморагия

Могат да се появят засилени антикоагулантни ефекти, когато есциталопрам е приеман в комбинация с перорални антикоагуланти. При пациенти, които са на терапия с перорални антикоагуланти, коагулацията трябва да бъде проследявана внимателно, когато се започва или преустановява приемът на есциталопрам (вж. точка 4.4). Съвместното приложение на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да повиши склонността към кървене (вж. точка 4.4).

Алкохол

Не се очакват никакви фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Въпреки това, както и при другите психотропни лекарствени продукти, комбинацията с алкохол не е препоръчителна.

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмът на есциталопрам е медиран основно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 също могат да допринесат към метаболизма, но в по-малка степен. Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (диметилиран есциталопрам) частично се катализира от CYP2D6.

Съвместното приложение на есциталопрам с омепразол 30 mg веднъж дневно (CYP2C19 инхибитор) има за резултат умерено (приблизително 50%) повишение в плазмените концентрации на есциталопрам.

Съвместното приложение на есциталопрам с циметидин 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен инхибитор) има за резултат умерено (приблизително 70%) повишение в плазмените концентрации на есциталопрам.

Необходимо е внимание при съвместна употреба на есциталопрам и циметидин. Може да се наложи адаптиране на дозата.

Освен това е необходимо внимание при съвместна употреба с CYP2C19 инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин. Въз основа на мониторирането на нежеланите реакции по време на съвместното лечение може да се наложи редукция на дозата есциталопрам (вижте точка 4.4).

Ефекти на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

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

Съвместното приложение с дезипрамин или метопролол има за резултат и в двата случая двойно увеличение на плазмените нива на тези два CYP2D6 субстрата.

In vitro проучвания са показали, че есциталопрам може също да причини слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се внимание при съвместна употреба с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

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

Докладваните при хора случаи на употреба на СИОЗС са показали, че ефектът върху качеството на спермата е обратим.

Досега не е наблюдавано влияние върху фертилитета при хора.

Бременност

Налични са ограничени клинични данни за есциталопрам при експозиция по време на бременност.



При репродуктивни проучвания за токсичност на есциталопрам, проведени при плъхове са наблюдавани ембрио-фетотоксични ефекти, но не и повишена честота на малформации (вж. точка 5.3). МЕРСИНОЛ не трябва да бъде приеман по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо и само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Новородените трябва да бъдат проследявани, ако приемът на есциталопрам при майките е продължил през късните стадии на бременността, особено в третия триместър. Внезапното преустановяване на приема трябва да се избягва по време на бременност.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, ако майката е приемала SSRI/SNRI в късните стадии на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, трудности при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, непрестанен плач, сънливост и трудности при заспиване. Тези симптоми може да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на симптоми на отнемане. В по-голямата част от случаите усложненията се появяват веднага или много скоро (<24 часа) след раждането.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на СИОЗС по време на бременност, особено в късните стадии на бременността, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (PPHN). Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1000 бременности. В общата популация са наблюдавани 1 до 2 случая на персистираща пулмонална хипертония при новородено на 1000 бременности.

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в кърмата.

Следователно не се препоръчва кърмене по време на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че есциталопрам не е показал ефект върху интелектуалната функция или психомоторната активност, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне преценката или уменията. Пациентите трябва да внимават за потенциалния риск от повлияване на способностите им да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции обикновено са по-чести през първата и втората седмица от лечението и обикновено намаляват като интензитет и честота при продължаване на лечението.

Нежеланите лекарствени реакции, известни при СИОЗС и докладвани за есциталопрам или при плацебо контролирани клинични проучвания, или като спонтанни постмаркетингови събития са изредени по-долу по система орган-клас и честота.

Честотата е взета от клиничните проучвания, а те не са плацебо коригирани. Честотата се дефинира по следния начин: много чести (1/10), чести (1/100 до <1/10), нечести (1/1 000 до <1/100), редки (1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

Система-орган-клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция
Ендокринни нарушения	С неизвестна честота	Анормална секреция на антидиуретичния хормон (ADH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит, повишен повишаване на теглото



	Нечести	Намаляване на теллото
	С неизвестна честота	Хипонатриемия, анорексия ²
Психични нарушения	Чести	Тревожност, безпокойство, необичайни сънища Мъже и жени: понижено либидо Жени: аноргазмия
	Нечести	Бруксизъм, възбуда, нервност, паническа атака, състояние на обърканост
	Редки	Агресия, деперсонализация, халюцинации
	С неизвестна честота	Мания, суицидни мисли, суицидно поведение ¹
Нарушения на нервната система	Чести	Безсъние, сънливост, замаяност, парестезия, тремор
	Нечести	Вкусови нарушения, сънни нарушения, синкоп
	Редки	Серотонинов синдром
	С неизвестна честота	Дискинезия, двигателни нарушения, гърчове, акатизия/ психомоторно безпокойство ²
Очни нарушения	Нечести	Мидриаза, зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия
	Редки	Брадикардия
	С неизвестна честота	Вентрикуларна аритмия включително полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes)
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Синузит, прозяване
	Нечести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария, запек, повръщане, сухота в устата
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоизливи (включително ректални кръвоизливи)
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, анормални резултати от изследвания на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Повишено изпотяване
	Нечести	Уртикария, алоpecia, обрив, сърбеж
	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	Задръжка на урина
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Чести	Мъже: Нарушена еякулация, импотентност
	Нечести	Жени: метрорагия, менорагия
	С неизвестна честота	Галакторея Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Едем



1. Докладвани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечението с есциталопрам или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

2. Тези събития са докладвани за терапевтичния клас СИОЗС.

Удължен QT интервал

В постмаркетинговия период са докладвани случаи на удължен QT интервал и вентрикуларна аритмия включително полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes), особено при жени с хипокалиемия или с анамнеза за удължен QT интервал или друго сърдечно заболяване (вж. точка 4.3; 4.4; 4.5; 4.9 и 5.1).

Епидемиологичните проучвания, проведени основно при пациенти на и над 50-годишна възраст, показват повишен риск от костни фрактури при пациенти, които приемат СИОЗС и трициклични антидепресанти. Механизмът, който води до този риск не е известен.

Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението

Преустановяването на приема на SSRIs/SNRIs (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често докладваните нежелани реакции са замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за електрически шок), сънни нарушения (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Обикновено тези реакции са леки до умерени и самоограничаващи се, но при някои пациенти могат да бъдат тежки и/или продължителни. Поради тази причина е препоръчително, когато лечението с есциталопрам вече не е необходимо, неговото преустановяване да става чрез постепенно намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и точка 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 националната система за съобщаване:

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 много от случаите включват едновременно предозиране с други лекарства. В повечето случаи симптомите са леки или не са докладвани симптоми въобще. Рядко са докладвани фатални случаи на предозиране само с есциталопрам; повечето случаи са включвали и предозиране със съвместно приемани лекарствени продукти. Дози между 400 mg и 800 mg само есциталопрам са приемани без тежки симптоми.

Симптоми

Симптомите, наблюдавани при докладвани случаи на предозиране с есциталопрам, включват основно симптоми, свързани с централната нервна система (вариращи от замаяност, тремор и възбуда до редки случаи на серотонинов синдром, гърчове и кома), стомашно-чревната система (гадене/повръщане) и сърдечно-съдовата система (хипотония, тахикардия, удължен QT-интервал и аритмия), както и състояния, свързани с електролитния и водния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

Лечение



Не съществува конкретен антидот. Трябва да се осигури и поддържа проходимост на дихателните пътища, да се осигури адекватна оксигенация и дихателна функция. Трябва да се обмисли стомашен лаваж и прием на активен въглен. Стомашният лаваж трябва да се извърши възможно най-скоро след пероралния прием. Препоръчва се да се мониторира сърдечните и останалите жизнени показатели едновременно с общите симптоматични поддържащи мерки.

Ръководство

Препоръчва се ЕКГ мониториране в случай на предозиране при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност/ брадиаритмии, при пациенти, които приемат съвместно лекарства, удължаващи QT интервала, или при пациенти с нарушен метаболизъм, например чернодробно увреждане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-HT) с висок афинитет към първичното място на свързване. С 1000 пъти по-нисък афинитет, той също се свързва с алостеричното място за свързване на серотониновия транспортер.

Есциталопрам няма или има много нисък афинитет спрямо редица рецептори, включително 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α₁-, α₂-, β-адренорецептори, хистамин H₁, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опоидните рецептори.

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

Клинична ефикасност

Тежки депресивни епизоди

Есциталопрам е доказано ефективен при тежки депресивни епизоди в остра фаза при 3 от 4 двойнослепи, плацебо контролирани, краткосрочни (8 седмици) проучвания. В дългосрочно проучване за предотвратяване на рецидив 274 пациента, при които е получен отговор през началната 8-седмична фаза на лечение в условията на отворен опит с есциталопрам 10 mg или 20 mg дневно са рандомизирани да продължат лечението със същата доза есциталопрам или с плацебо за период до 36 седмици. При това проучване при пациентите, които са продължили да приемат есциталопрам се установява значително по-дълъг интервал преди настъпване на рецидив в следващите 36 седмици спрямо тези, които са приемали плацебо.

Социално тревожно разстройство

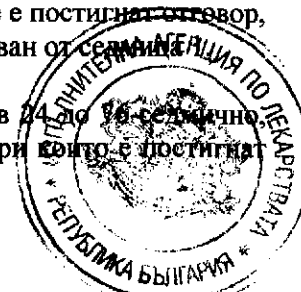
Есциталопрам е ефективен както при 3 краткосрочни (12-седмични) проучвания, така и при 6-месечно проучване за превенция на рецидив при социално тревожно разстройство. В 24-седмично проучване за определяне на дозата е демонстрирана ефикасността на дози от 5 mg, 10 mg и 20 mg есциталопрам.

Генерализирано тревожно разстройство

Дози есциталопрам от 10 mg и 20 mg дневно са били ефективни при 4 от 4 плацебо контролирани проучвания.

В обобщените данни от три сходни проучвания, включващи 421 пациента, лекувани с есциталопрам, и 419 пациенти, лекувани с плацебо, при съответно 47.5% и 28.9% от пациентите е постигнат отговор, а при 37.1% и 20.8% респективно е наблюдаван рецидив. Траен ефект е наблюдаван от седмица

Поддържането ефикасността на 20 mg есциталопрам дневно е демонстрирано в 24 до 36-седмично рандомизирано проучване за поддържане на ефикасността при 373 пациента, при които е постигнат отговор по време на началното 12-седмично отворено лечение.



Обесивно-компулсивно разстройство

При рандомизирано, двойносляпо клинично проучване доза от 20 mg есциталопрам дневно е показала различие от плацебо по обща оценка на база Y-BOCS след 12 седмици. 24 седмици по-късно както доза 10 mg дневно, така и доза 20 mg дневно есциталопрам демонстрират предимство пред плацебо.

Превенция на рецидив е наблюдавана при 10 mg и 20 mg дневно есциталопрам при пациенти, при които е постигнат отговор на есциталопрам в 16-седмичния отворен период и, които са въведени в 24-седмичния, рандомизиран, двойносляпо, плацебо контролиран период.

Фармакодинамични ефекти

В двойносляпо, плацебо контролирано ЕКГ проучване при здрави доброволци промяната от изходните стойности на QTc (корекция по Фредерискън) е била 4.3 msec (90% CI: 2.2, 6.4) при дневна доза от 10 mg и 10.7 msec (90% CI: 8.6, 12.8) при супратерапевтичната доза от 30 mg дневно (вж. точка 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна и не зависи от приема на храна (средно време за постигане на максимална концентрация (средно T_{max}) е 4 часа след многократна доза).

За таблетките, както и при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде около 80%.

Разпределение

Обемът на разпределение (V_d,β/F) след перорален прием е около 12 до 26 L/kg. Свързването на плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и неговите основни метаболити.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Елиминационният полуживот (t_{1/2} β) след многократно дозиране е около 30 часа, а пероралният плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0.6 L/min. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Есциталопрам и основните метаболити се елиминират както по хепатален (метаболитен), така и по ренален път, като основната част от дозата се екскретира под формата на метаболити в урината.

Фармакокинетиката е линейна. Стабилни плазмени нива се постигат за около 1 седмица. Средни стабилни концентрации от 50 pmol/L (в диапазона 20 до 125 pmol/L) се достигат при дневна доза от 10 mg.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

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 тази при млади здрави доброволци (вж. точка 4.2).

Увредена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация групи A и B) полуживотът на есциталопрам е около два пъти по-дълъг, а експозицията е около 50% по-висока отколкото при субекти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).



Увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция (CLcr 10-53 ml/min) при рацемичния есциталопрам е наблюдаван удължен полуживот и слабо повишение на експозицията. Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но е възможно те да са завишени (вж. точка 4.2).

Полиморфизъм

При слабите метаболитатори по отношение на CYP2C19 са установени два пъти по-високи плазмени концентрации на есциталопрам в сравнение с екстензивните метаболитатори. Не са наблюдавани значими промени при експозиция при слабите метаболитатори по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При сравнителни токсикологични проучвания при плъхове есциталопрам и циталопрам са причинили кардиотоксичност, включително застойна сърдечна недостатъчност, след лечение в рамките на няколко седмици, когато се използват дози, които причиняват обща токсичност. Кардиотоксичността корелира повече с пиковите плазмени концентрации, отколкото със системната експозиция (AUC). Пиковите плазмени концентрации на ниво без ефект са по-високи (8 пъти) от тези, достигнати в клиничната употреба, а AUC на есциталопрам е била само 3-4 пъти по-висока от експозицията, достигната в клиничната употреба. При циталопрам стойностите на AUC за S-енантиомера са 6-7 пъти по-високи от експозицията, достигната при клинично приложение. Резултатите вероятно са свързани с прекомерното влияние върху биогенните амини, т.е. вторично на първичните фармакологични ефекти, което води до хемодинамични ефекти (намаляване на коронарния кръвоток) и исхемия. Въпреки това, точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове не е известен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клиничните проучвания с есциталопрам не индикират, че тези резултати са клинично свързани.

Наблюдавано е повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани като белите дробове, епидидими и черен дроб след продължително лечение с есциталопрам и циталопрам при плъхове. Резултатите в епидидим и черния дроб са получени при експозиции, сходни с тези при хората. Ефектът е обратим след преустановяване на лечението.

При животни е наблюдавано акумулиране на фосфолипиди (фосфолипидоза) във връзка с редица катионни амфифилични лекарства. Не е известно дали този феномен е от съществено значение при хората.

При проучване за токсичност по отношение на развитието при плъхове ембриотоксичните ефекти (намалено тегло на фетуса и обратимо забавяне на осификацията) са наблюдавани при експозиции на AUC, надхвърлящи експозицията, достигната в клиничната употреба. Не е наблюдавана повишена честота на малформациите. Пре- и постнатално проучване показва намалена преживяемост през периода на кърмене при експозиции на AUC, надхвърлящи експозицията, достигната в клиничната употреба.

Проучванията при животни показват, че циталопрам предизвиква понижаване на индексите на фертилитет и бременност, намаляване на броя при имплантиране и отклонения на сперматозоидите при експозиция сериозно превишаваща тази при хора.

За есциталопрам не са налични данни от проучвания при животни, свързани с този аспект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Кроскармелоза натрий



Силикатна микрокристална целулоза (Колоиден силициев диоксид Микрокристална целулоза)
Талк
Магнезиев стеарат

Филмово покритие (Опадрай II Бяло):

Лактоза монохидрат,
Хипромелоза (Е464),
Титанов диоксид (Е171),
Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25⁰С в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни или непрозрачни PVC/PE/PVDC/Алуминиеви блистери. Налични са опаковки с: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 180, 500, 1000 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos street,
3011, Limassol, Кипър
Тел.: + 357 25867600
Факс: + 357 25560863
e-mail: office@medochemie.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20130099

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

Дата на първо разрешаване: 07 март 2013 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

06/2019

