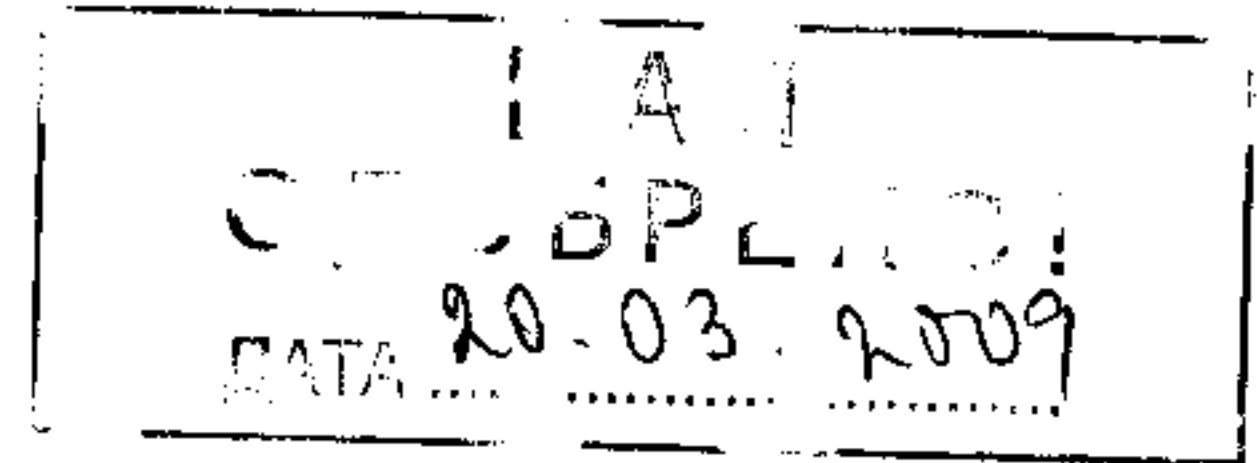


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есциталопрам-Вера 5 mg филмирани таблетки
Есциталопрам-Вера 10 mg филмирани таблетки
Есциталопрам-Вера 15 mg филмирани таблетки
Есциталопрам-Вера 20 mg филмирани таблетки

Escitalopram-Vera 5 mg film-coated tablets
Escitalopram-Vera 10 mg film-coated tablets
Escitalopram-Vera 15 mg film-coated tablets
Escitalopram-Vera 20 mg film-coated tablet



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есциталопрам-Вера 5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg есциталопрам (*Escitalopram*) (като оксалат).
Есциталопрам-Вера 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (*Escitalopram*) (като оксалат).
Есциталопрам-Вера 15 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg есциталопрам (*Escitalopram*) (като оксалат).
Есциталопрам-Вера 20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg есциталопрам (*Escitalopram*) (като оксалат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Есциталопрам-Вера 5 mg: бяла, филмирана, биконвексна таблетка с релефен надпис "93" от едната страна и "7414" от другата.

Есциталопрам-Вера 10 mg: бяла, филмирана, биконвексна таблетка с делителна черта от едната страна и с гравирани "9" отляво на делителната черта и "3" от дясната. Другата страна на таблетката е гравирани с "7462". Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Есциталопрам-Вера 15 mg: бяла, филмирана, биконвексна таблетка с делителна черта от едната страна и с гравирани "S" отляво на делителната черта и "C" от дясната. Другата страна на таблетката е гравирани с "15".

Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не, за да разделя на равни дози.

Есциталопрам-Вера 20 mg: бяла, филмирана, биконвексна таблетка с делителна черта от едната страна и с гравирани "9" отляво на делителната черта и "3" от дясната. Другата страна на таблетката е гравирани с "7463". 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

Безопасността на дневни дози над 20 mg не е доказана.

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

Голям депресивен епизод

Обичайната дневна доза е 10 mg дневно. Дозата може да се повиши максимално до 20 mg дневно, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

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 ангажменти.

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

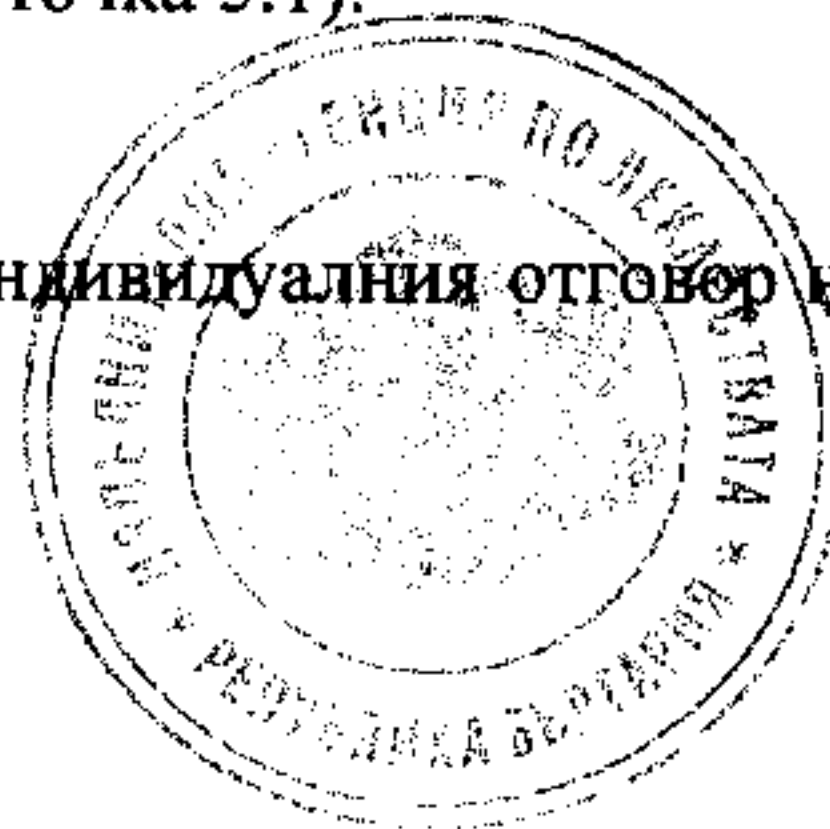
Генерализирано тревожно разстройство

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 проучено в продължение на поне 6 месеца, при пациенти получаващи 20 mg дневно. Ефектите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на определени интервали от време (вж. точка 5.1).

Обесивно-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 обесивно-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).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Дозирането трябва да започне с половината от обичайно препоръчваната доза (5 mg дневно). В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде повишена. Трябва да се обмисли по-ниска максимална доза (вж. точка 5.2).

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

Деца и юноши (<18 години)

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

Понижена бъбречна функция

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).

Понижена чернодробна функция

При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане, през първите две седмици от 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 намалена чернодробна функция, се препоръчва предпазливост и изключително внимателно титриране на дозата (вж. точка 5.2).

Лоши метаболитори на CYP2C19

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

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на терапията

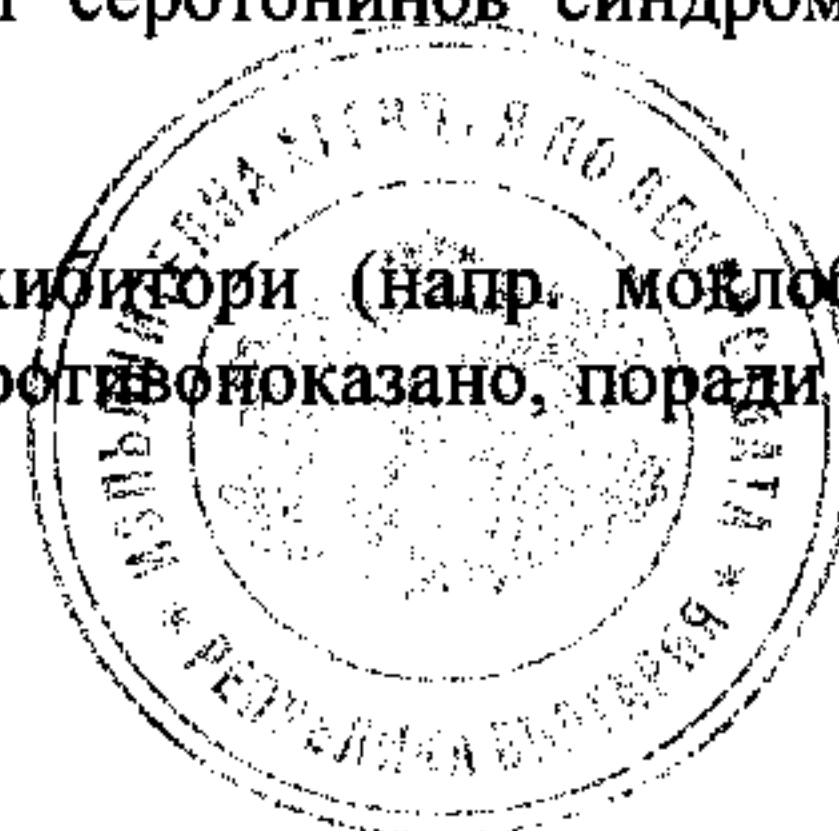
Внезапното спиране на лечението трябва да се избягва. За да се намали риска от поява на симптоми на отнемане при спиране на лечението с есциталопрам, дозата трябва да се намалява постепенно на интервали от една до две седмици (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата, при спиране на 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.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към есциталопрам или към някое от помощните вещества.

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).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

Есциталопрам-Вера филмирани таблетки не трябва да се използва при лечението на деца и юноши под 18 годишна възраст. В клинични изпитвания сред 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).

Суицидни опити/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се асоциира с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване 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.

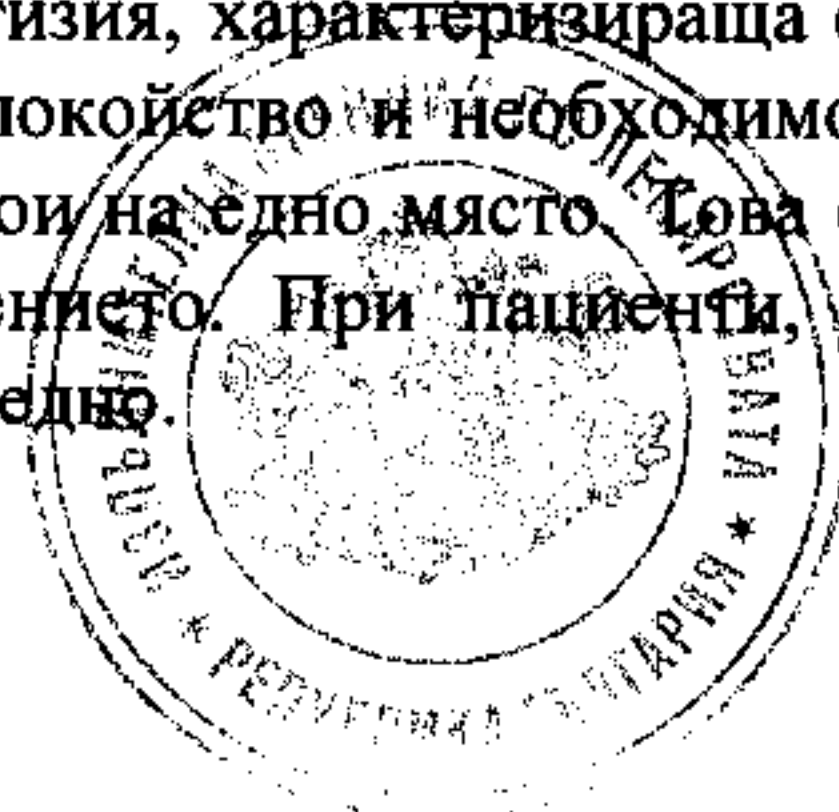
Други психиатрични състояния, за които се предписва Есциталопрам-Вера филмирани таблетки, също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. В допълнение тези състояния може да съпътстват тежко депресивно разстройство. Затова, когато се лекуват пациенти с други психиатрични нарушения, трябва 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 изпитване на антидипресианти 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 предупреждени за необходимостта да наблюдават за внезапна поява на такива събития, и ако тези симптоми съществуват, веднага да потърсят медицинска помощ.

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.



Гърчове

Ако пациент получи гърч, лекарственият продукт трябва да бъде спрял. SSRIs трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да се мониторират внимателно. SSRIs трябва да бъдат спрени, ако се наблюдава повишена честота на гърчовете.

Мания

Както при всички SSRIs, Есциталопрам-Вера филмирани таблетки трябва да се използва предпазливо при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Терапията трябва да бъде преустановена при всеки пациент, навлизащ в манийна фаза.

Диабет

При пациенти с диабет, терапията с SSRIs може да наруши гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи адаптация на дозите на инсулина и/или пероралните антидиабетни продукти.

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, 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 удължено време на кървене и/или поява на кръвоизливи като екхимози, гинекологични кръвоизливи, кървене от стомашно-чревния тракт и други кожни или лигавични кръвоизливи при употребата на SSRIs (вж. точка 4.8). При пациенти, приемащи SSRIs, особено в комбинация с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти, повлияващи тромбоцитната функция [напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол] и при пациенти с хеморагична диатеза е необходима предпазливост (вж. точка 4.5).

Електроконвулсивна терапия (ECT)

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

Серотонинов синдром

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

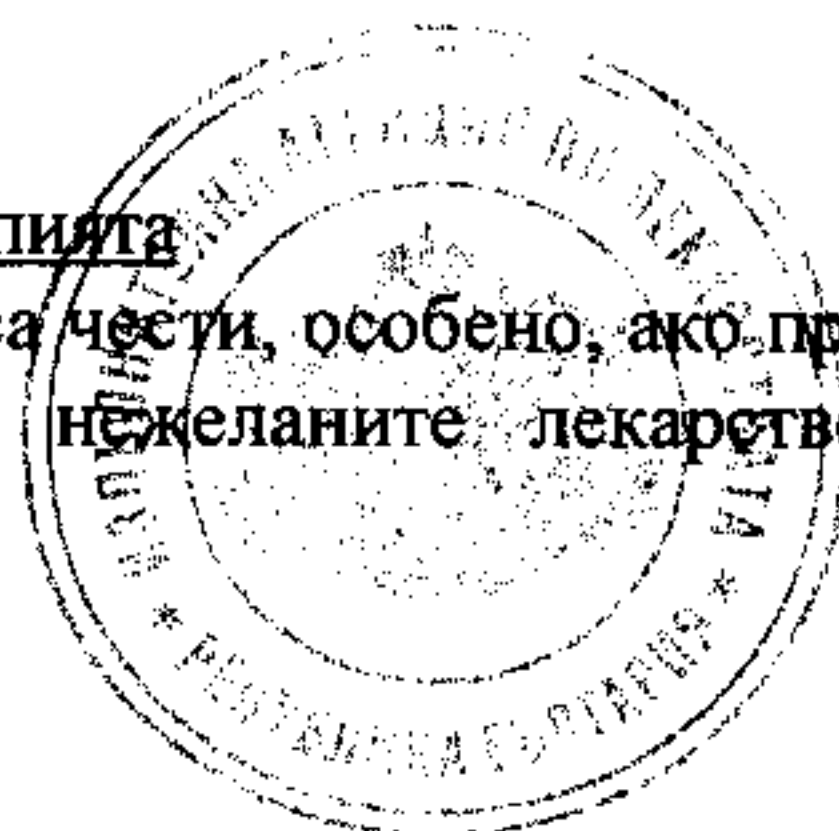
В редки случаи серотонинов синдром е бил съобщаван при пациенти, използващи SSRIs заедно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация на симптоми като агитация, тремор, тахикардия, миоклонус и хипертермия може да насочи за развитието на това състояние. Лечението с есциталопрам трябва да бъде 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 спиране на терапията

Симптомите на отнемане при прекратяване на терапията са чести, особено, ако прекратяването е внезапно (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания, 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 световъртеж, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, объркване, 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).

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 моноаминоксидазата (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).

Едновременното приложение на есциталопрам с неселективни необратими MAOI е противопоказано. Лечението с есциталопрам може да бъде започнато 14 дни след спиране на терапията с необратим MAO-инхибитор. Поне 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)

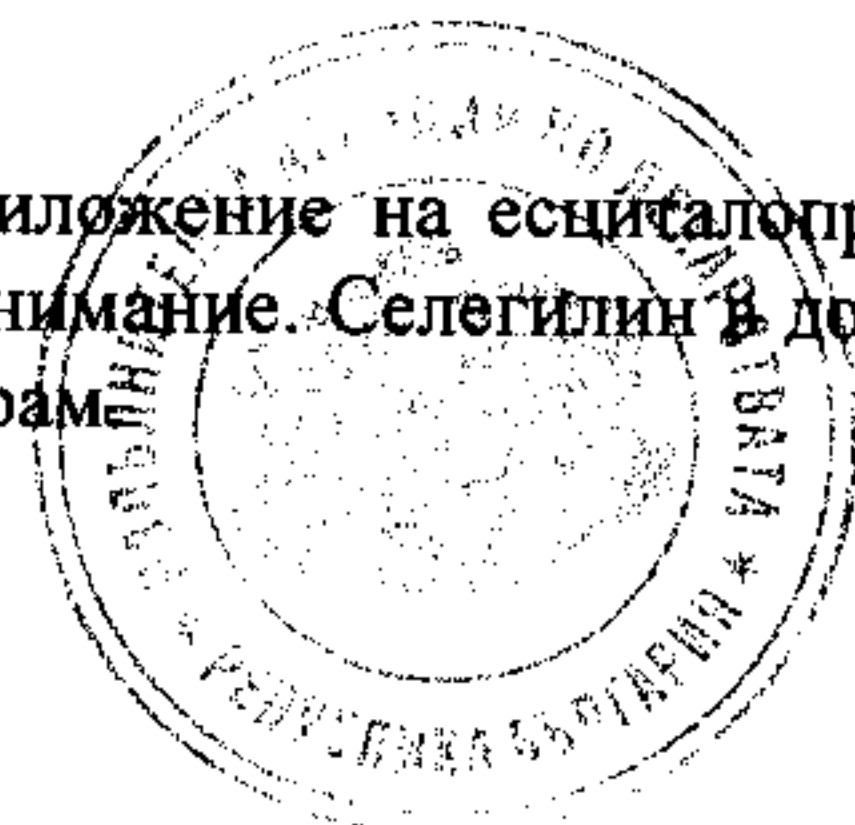
Едновременното приложение на есциталопрам с MAO-A-инхибитор не се препоръчва, поради риск от серотонинов синдром (вж. точка 4.4). Ако комбинацията е доказано необходима, лечението трябва да започне с минималната препоръчителна доза и се изисква непосредствено клинично наблюдение.

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 серотонинов синдром, при едновременното приложение на есциталопрам и селегилин (необратим MAO-B-инхибитор) се налага повишено внимание. Селегилин в дози до 10 mg дневно, са били прилагани безопасно с рацемичен циталопрам.



Комбинации изискващи предпазни мерки при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти

Едновременното приложение със серотонинергични лекарствени продукти (напр. суматриптан или други триптани, трамадол, окситриптан и триптофан), може да доведе до серотонинов синдром (вж. точка 4.4).

Литий, триптофан

Когато SSRIs са били прилагани в комбинация с литий или триптофан, е имало съобщения за усилен серотонинергични ефекти. При едновременната употреба на есциталопрам с литий или триптофан се препоръчва предпазливост. Рутинното мониториране на нивата на литий или триптофан трябва да продължи както обикновено.

Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг

SSRIs могат да понижат гърчовия праг. Препоръчва се повишена предпазливост когато есциталопрам се прилага едновременно с други лекарствени продукти, с капацитет да понижат гърчовия праг [напр. антидепресанти (трициклични антидепресанти, SSRIs), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мифлокин, бупропион и трамадол] (вж. точка 4.4).

Жълт кантарион

Нежеланите ефекти могат да са по-чести по време на едновременната употреба на есциталопрам и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Затова есциталопрам и продукти, съдържащи жълт кантарион не трябва да се вземат едновременно.

Кръвоизлив

Има основание за предпазливост при пациенти, които са лекувани едновременно с перорални антикоагуланти, лекарствени продукти, които повлияват функцията на тромбоцитите като нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина, дипиридамомл и тиклопидин или други лекарства (напр. атипични антипсихотици, фенотиазини, трициклически депресанти), които могат да повишат риска от кръвоизливи (вж. точка 4.4).

Алкохол

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

ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

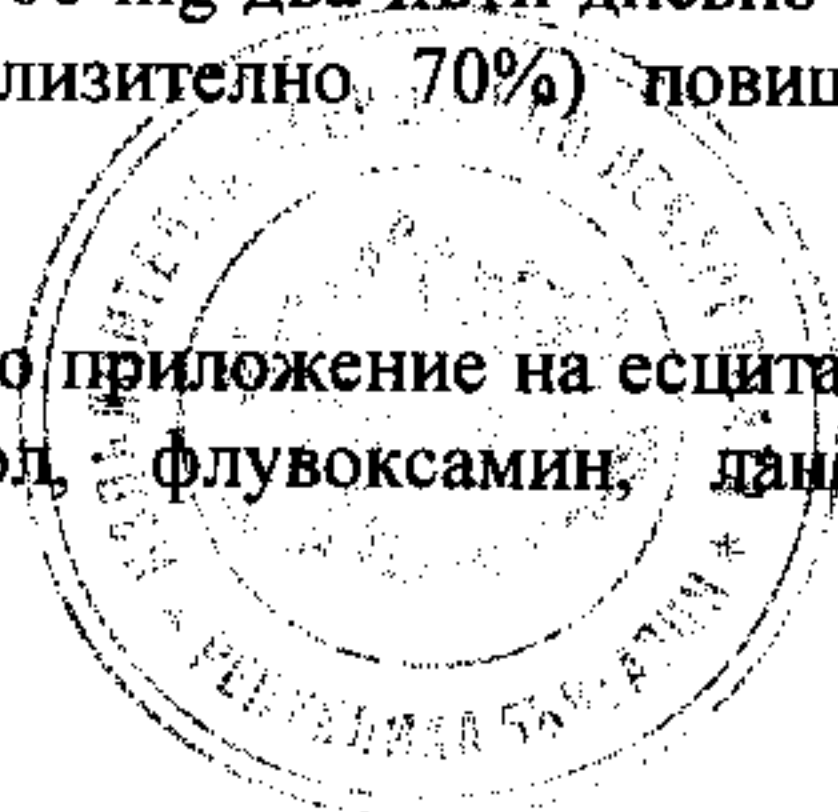
Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам:

Метаболизмът на есциталопрам се медира главно от CYP2C19, но CYP3A4 и CYP2D6 също могат 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.

Поради това е необходима предпазливост при едновременното приложение на есциталопрам с инхибитори на CYP2C19 (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, дансопризол,



тиклопидин) или циметидин. 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 е необходимо адаптиране на дозите.

Едновременната употреба с дезипирамид (първичен метаболит на имипрамин) 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 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). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Есциталопрам-Вера филмирани таблетки трябва да се използва по време на бременност само в случай на категорична необходимост и само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

След употреба на SSRI в края на бременността са били описани случаи на симптоми на отнемане при новородени. Новородените деца трябва да бъдат наблюдавани, ако употребата на Есциталопрам-Вера филмирани таблетки от майката е продължила и по време на третия триместър от бременността. Внезапното спиране на терапията трябва да се избягва по време на бременност.

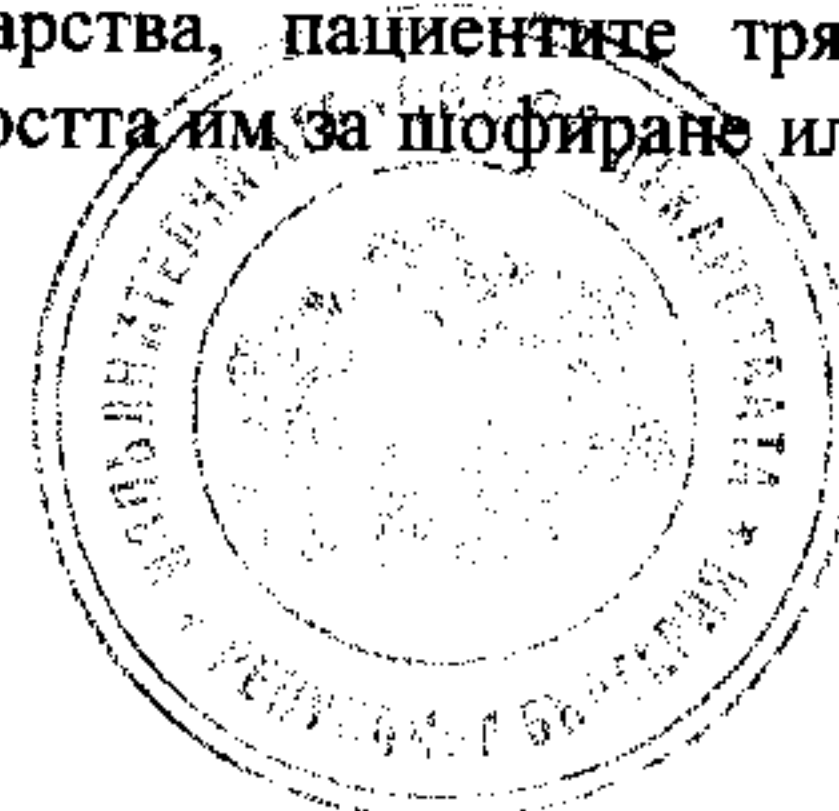
След като майката е употребявала SSRI/SNRI в късните етапи от бременността, при новородените могат да се появят следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор,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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Есциталопрам повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Все пак, както при всички психоактивни лекарства, пациентите трябва да са предупредени за възможния риск за влияние върху способността им за шофиране или работа с машини.



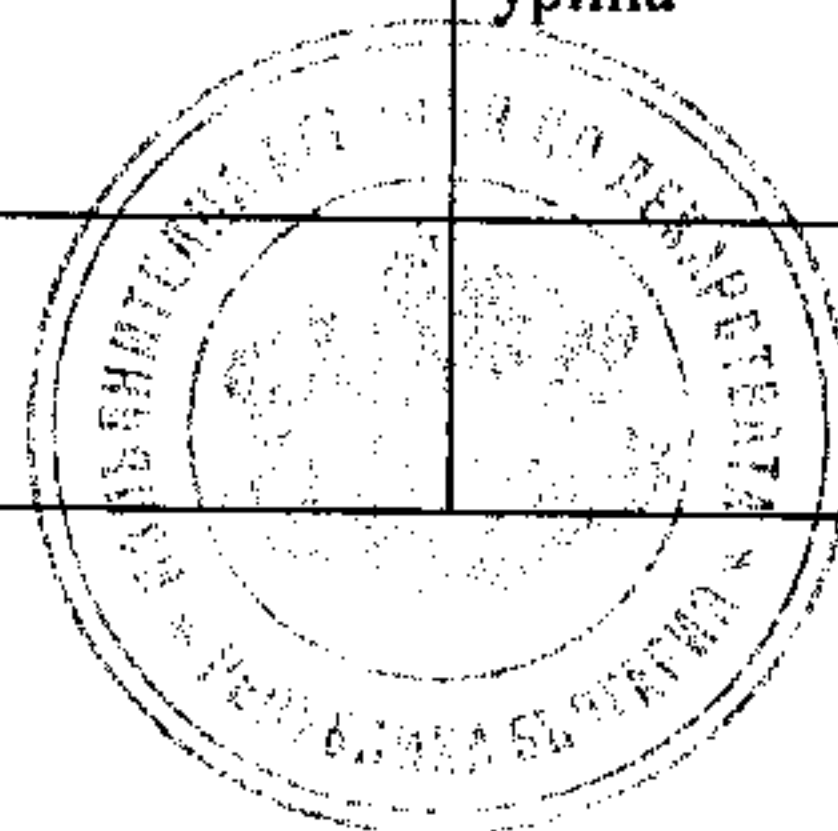
4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, познати за SSRIs и съобщавани за есциталопрам по време на плацебо-контролирани клинични изпитвания или като спонтанни пост-маркетингови съобщения, са описани по-долу по системно-органични класове и честота.

Честотите са взети от клинични изпитвания; 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 $< 1/1\ 000$) или с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

	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 $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).
Изследвания		Повишаване на телото	Понижаване на телото		Промени в тестовете за чернодробна функция
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения
Нарушения на нервната система		Безсъние, сомнолентност, замаяване, парестезия, тремор	Промени във вкуса, нарушения на съня, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии
Нарушения на окото			Мидриаза, зрителни нарушения		
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, констипация, повръщане, сухота в устата	Стомашно-чревни кръвоизливи (включително ректорагия)		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Ретенция на урина
Нарушения на кожата и подкожните		Повишено изпотяване	Уртикария, алоpecia, обрив,		



тъкани			пруритус		
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия			
Ендокринни нарушения					Неадекватна секреция на АДХ
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, повишен апетит			Хипонатриемия
Съдови нарушения					Ортостатична хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отпадналост, пирексия	Оток		
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция	
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Мъже: нарушение на еякулацията, импотентност	Жени: метрорагия, менорагия		Мъже: приапизъм, галакторея
Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, абнормни сънища Жени и мъже: намалено либидо Жени: аноргазмия	Бруксизъм, ажитация, нервност, панически атаки, състояние на объркваност	Агресия, деперсонализация, халюцинация, суицидно поведение (вж. точка 4.4)	Мания, суицидни мисли и суицидно поведение

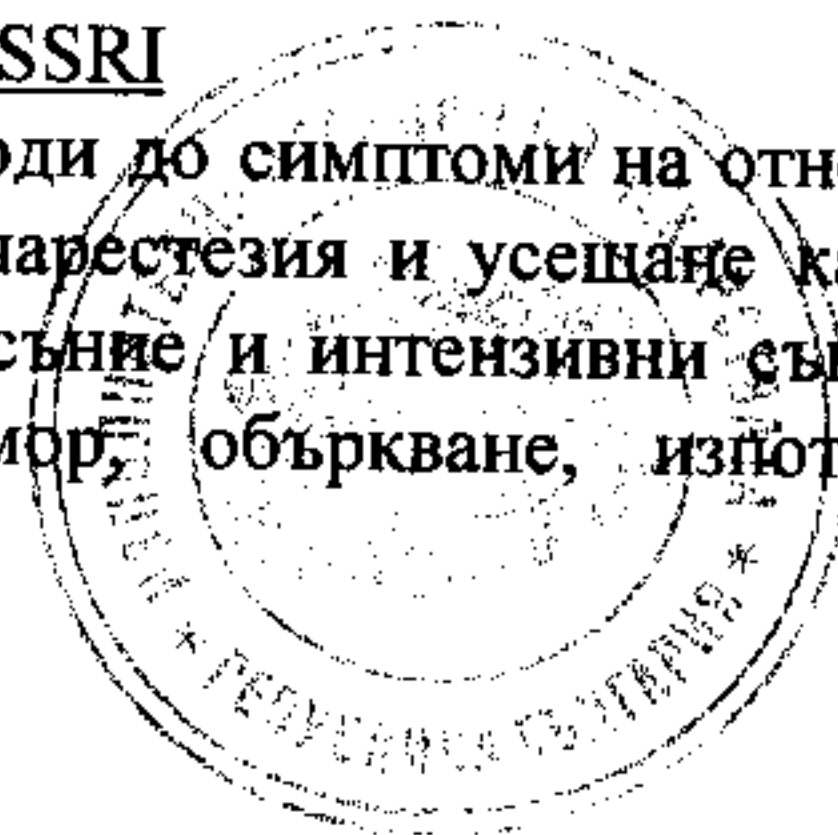
¹ по време на терапия с есциталопрам или скоро след спирането ѝ са били съобщавани случаи на суицидни мисли и суицидно поведение (вж. точка 4.4).

За лекарствата от терапевтичната група на SSRIs са били съобщени следните нежелани лекарствени реакции: психомоторна възбуда/акатизия (вж. точка 4.4) и анорексия.

От пост-маркетинговия период са били съобщени случаи на удължаване на QT-интервала, главно при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. Не е установена причинно-следствена връзка.

Симптоми на отнемане наблюдавани при спиране на терапията с SSRI

Спирането на SSRIs/SNRIs (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Съобщавани са замаяване, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане като от удар от електричество), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), ажитация или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, объркване, изпотяване,



главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези събития са леки до умерени и са самоограничаващи се по характер, макар, че при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/или продължителни. Затова се препоръчва когато терапията с есциталопрам вече не е необходима, спирането ѝ да става с постепенно намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и 4.4).

4.9 Предозиране

Токсичност

Клиничните данни за предозиране с есциталопрам са ограничени и в много случаи включват едновременно предозиране и с други лекарства. В голямата 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 са тежки симптоми.

Симптоми

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

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.

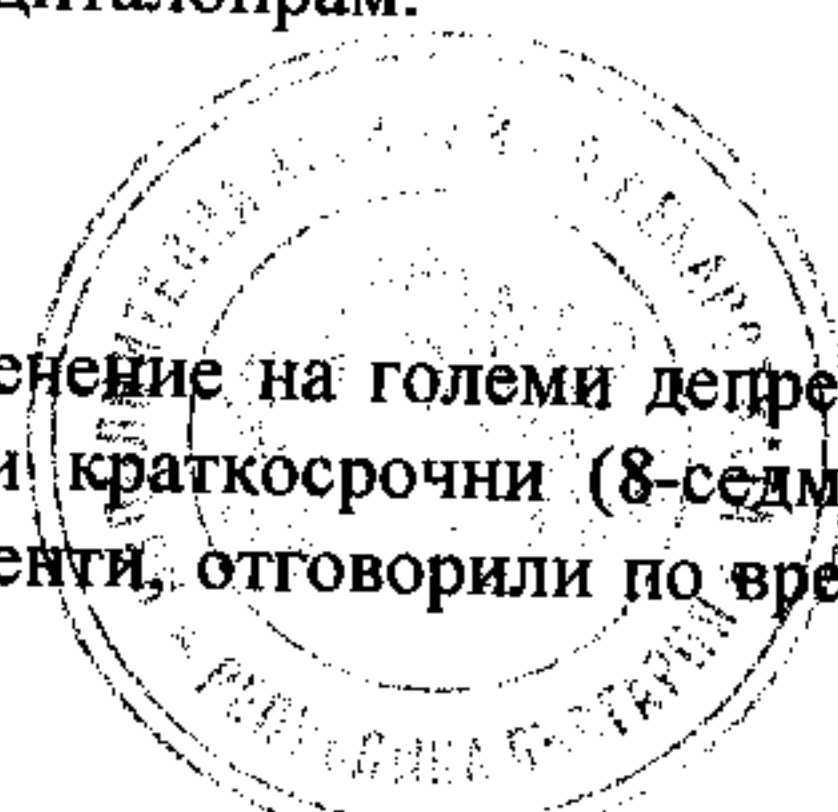
Есциталопрам има много слаб или никакъв афинитет към голям брой рецептори, включително 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α_1 -, α_2 -, β -адренорецептори, хистаминов Н₁, мускаринови холинергични, бензодиазепинови и опиоидни рецептори.

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

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) изпитвания. В проучване за дългосрочна превенция на 274 пациенти, отговорили по време на



началното 8-седмично открито терапевтично изпитване 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 дозо-определящо 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 бил ефективен в четири от четири плацебо-контролирани изпитвания.

В сборните данни от три проучвания с подобен дизайн, включващи 421 пациенти лекувани с есциталопрам и 419 пациенти с плацебо е имало 47,5% и съответно 28,9% отговорили на лечението и 37,1% и 20,8% с рецидив. Постоянен ефект е бил наблюдаван от първата седмица.

Поддържане на ефикасността на есциталопрам 20 mg дневно е било демонстрирано в 24 до 76-седмично рандомизирано за поддържане на ефикасност изпитване с 373 пациенти, които са отговорили по време на първоначалното 12-седмично открито изпитване за лечение.

Обсесивно-компулсивно разстройство

В рандомизирано двойно-сляпо клинично изпитване, 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 при сравняване 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 изпитване.

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 около 4 часа след многократни дози]. Както и рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да е около 89%.

Разпределение

Истинският обем на разпределение ($V_{d,\beta}/F$) 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 ($t_{1/2}$) 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.

Пациенти 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).

Понижена чернодробна функция

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).

Понижена бъбречна функция

С рацемичен циталопрам при пациенти с понижена бъбречна функция (Cl_{cr} 10-53 ml/min) е било 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).

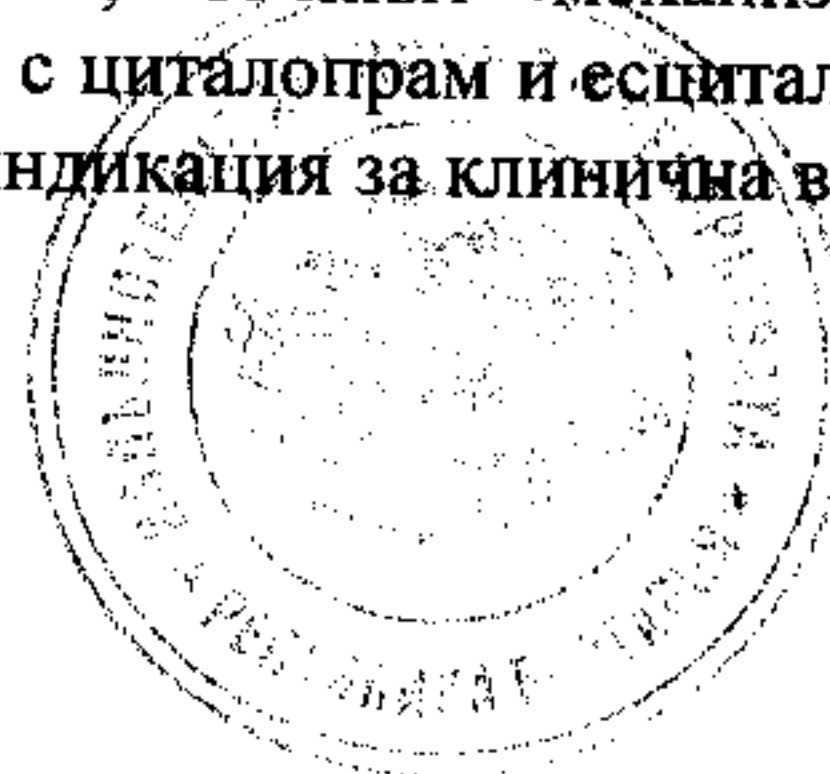
Полиморфизъм

Било е наблюдавано, че лошите метаболизатори по отношение на CYP2C19, както и тези, които метаболизират 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 изпитвания с есциталопрам, тъй като свързаните токсикокинетични и токсикологични проучвания, проведени при плъхове с есциталопрам (S-есциталопрам) и циталопрам (рацемат) 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. От клиничния опит с циталопрам и есциталопрам, както и опита от клиничните изпитвания с есциталопрам, няма индикация за клинична връзка с тези находки.



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 амфибилни лекарствени продукти. Не е известно дали този феномен има някакво значение за хора.

В проучвания за токсичност, 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. За разлика от тератогенния ефект, на циталопрам не е била отчетена по-висока честота на малформациите. Пре- и пост-натално проучване е показало понижена преживяемост по време на периода на лактация, в дози по-високи от тези, постигнати по време на клиничната употреба. Потенциалният риск при хора не е известен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Кроскармелоза натрий

Стеаринова киселина

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Опадри 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 25°C. Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

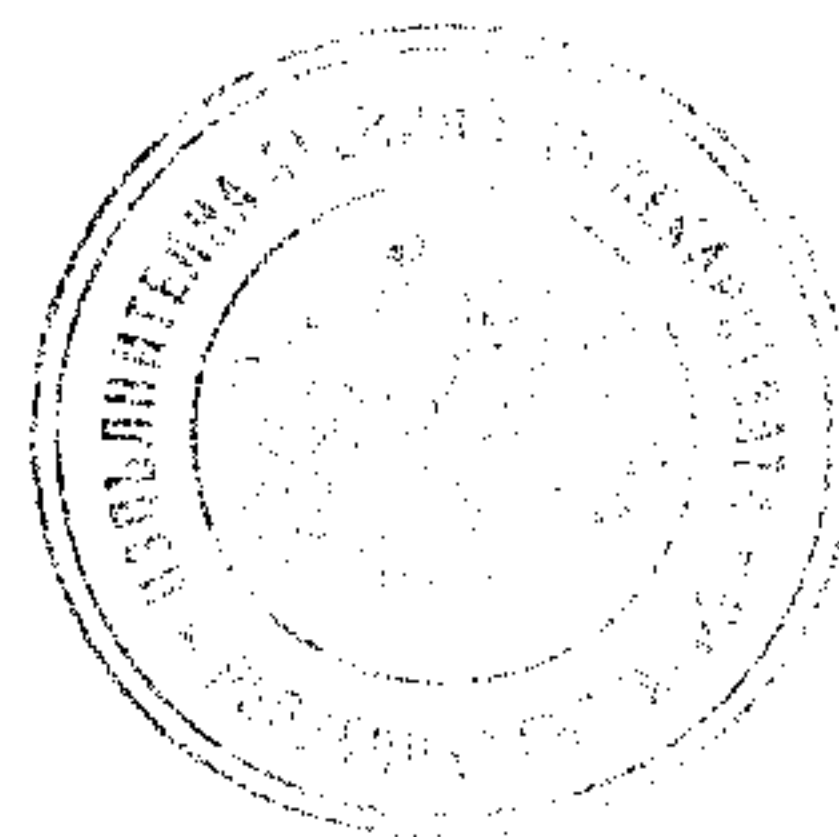
6.5 Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vera Pharma Kft
Rákos köz 22.,
Budapest, H-1028
Унгария

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2009

