

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ZENDOR-SANOVEL 10 mg film-coated tablets
ЗЕНДОР-САНОВЕЛ 10mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција:

Есциталопрам оксалат 12.779 mg
(еквивалентен на 10 mg есциталопрам)

Експципиенси:

Кроскармелоза натриум: 3,75 mg
За целосна листа на експципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложена таблета.

Филм-обложена овална таблета, со бела боја и разделна линија на едната страна.

Таблетата може да се подели подеднакво.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Третирање на големи депресивни епизоди.

Третирање на панично нарушување со или без агорафобија.

Третирање на социјално анксиозно пореметување (социјална фобија).

Третирање на генерализирани анксиозни пореметувања.

Третирање на опсесивно-компулсивни пореметувања.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Безбедноста на дневните дози поголеми од 20 mg не е утврдена.

Големи депресивни епизоди

Вообичаената доза изнесува 10 mg еднаш на ден. Зависно од индивидуалниот одговор на болниот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg дневно.

Обично се потребни 2-4 седмици за да се постигне антидепресивен ефект. По повлекување на симптомите, лекувањето е потребно да продолжи барем уште 6 месеци заради стабилизација на состојбата.

Панично нарушување со агорафобија или без неа.

Се препорачува лекувањето да започне со почетна доза од 5 mg дневно во тек на една седмица, а потоа дозата да се зголеми на 10 mg на ден. Дозата може дополнително да се зголеми до најмногу 20 mg дневно, зависно од одговорот на болниот.

Максимален ефект се постигнува по три месеци од примената. Лекувањето трае неколку месеци.

Социјално анксиозно нарушување (социјална фобија)



Вообичаена доза е 10 mg еднаш на ден. Обично е потребно 2-4 седмици за повлекување на симптомите. После тоа дозата може, зависно од индивидуалниот одговор на болниот, да се намали на 5 mg или да се зголеми до максимално 20mg дневно.

Социјално анксиозно нарушување е болест со хроничен тек, па се препорачува спроведување на лекувањето во тек на 12 седмици за да се стабилизира состојбата на болниот. Испитувана е и долготрајната примена на лекот во тек на 6 месеци кај болни со позитивен терапевтски одговор. Продолжената примена на лекот со цел на спречување на релапсот потребно е да се разгледа индивидуално, за секој болен поодделно и неопходно е редовно да се евалуираат позитивните ефекти од лекувањето. Социјално анксиозно нарушување е добро дефиниран дијагностички термин за специфично нарушување кое не смее да се меша со прекумерна срамежливост.

Фармакотерапијата е индицирана само ако нарушувањето значително влијае врз професионалните и социјалните активности.

Не се споредувааше овој начин на лекување со когнитивно бихевиоралната терапија. Фармакотерапијата е само дел од целокупната стратегија на лекувањето.

Генерализирано анксиозно нарушување

Почетната доза е 10 mg еднаш на ден. Зависно од индивидуалниот одговор на болниот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg дневно. Долготрајната примена на доза од 20 mg дневно кај болни со позитивен терапевтски одговор е следена во тек на најмалку 6 месеци. Позитивните ефекти од лекувањето и дозата треба повторно да се евалуираат во редовни временски интервали (видете го поглавјето 5.1.).

Опсесивно-компулзивно нарушување

Почетната доза е 10 mg еднаш на ден. Зависно од индивидуалниот терапевтски одговор на болниот, дозата може да се зголеми максимално до 20 mg еднаш на ден. Бидејќи опсесивно-компулзивното нарушување е хронична болест, болните треба да се лекуваат доволно долго за симптомите потполно да се повлечат. Позитивните ефекти од лекувањето и дозата треба повторно да се евалуираат во редовни временски интервали (видете го поглавјето 5.1.)

Начин на употреба

Zendor-Sanovel се употребува како единечна дневна доза и може да се зема со или без храна.

Информации за посебни популации

Намалена бубрежна функција

Кај болни со благо или умерено оштетена функција на бубрезите не е потребно да се приспособи дозата. Претпазливост е потребна кај болни со тешко оштетена бубрежна функција (CL_{CR} помал од 30 ml/мин.) (видете го поглавјето 5.2.).

Намалена функција на црниот дроб

Кај болни со благо или умерено оштетена функција на црниот дроб препорачаната почетна доза изнесува 5 mg на ден во текот на првите две седмици од лекувањето. Зависно од индивидуалниот одговор на болниот, дозата може да се зголеми на 10 mg дневно. Потребна е претпазливост и внимателно титрирање на дозата кај болни со тешко оштетена функција на црниот дроб (видете го поглавјето 5.2.).



Педијатриска популација (<18 години)

Не се препорачува примена на Zendor-Sanovel кај деца и адолесценти помлади од 18 години (видете го поглавјето 4.4)

Геријатриска популација (> 65 годишна возраст)

Почетната доза е 5 mg еднаш на ден. Зависно од индивидуалниот одговор на болниот, дозата може да се зголеми на 10 mg дневно (видете го поглавјето 5.2).

Ефикасноста на Zendor-Sanovel при лекување на социјалното анксиозно нарушување не била испитувана кај постари болни.

Лица бавни метаболизери на CYP2C19

На болните за кои се знае дека се бавни метаболизери преку CYP2C19 им се препорачува почетна доза од 5 mg есциталограм дневно во текот на првите две седмици од лекувањето. Зависно од индивидуалниот одговор на болниот, дозата може да се зголеми на 10 mg дневно (видете го поглавјето 5.2).

Симптоми на апстиненција по прекин на лекувањето

Треба да се избегнува нагло прекинување на лекувањето. Дозата на есциталограм е потребно постепено да се намалува во текот на една до две седмици за да се избегне појава на симптоми на апстиненција (видете ги поглавјата 4.4. и 4.8.) Ако по намалување на дозата или прекин на лекувањето се појават тешки симптоми на апстиненција, потребно е да се разгледа враќање на претходната доза. После тоа лекарот може да продолжи со постепено намалување на дозата, но со уште поголема претпазливост.

4.2 Контраиндикации

Преосетливост кон есциталограм или кон некоја од помошните состојки.

Истовремената примена на неселективни, ирверзибилни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) е контраиндицирана заради ризик од развој на серотонински синдром со агитација, тремор, хипертермија и др. (видете го поглавјето 4.5).

Истовремената примена на есциталограм со реверзибилни МАО-инхибитори (на пр. моклобемид) или со реверзибилен неселективен МАО-инхибитор линезолид е контраиндицирана заради ризик од развој на серотонински синдром (видете го поглавјето 4.5).

Примената на есциталограм е контраиндицирана кај болните со продолжениот QT интервал или со конгенитален синдром на продолжен QT интервал.

Истовремената примена на есциталограм со други лекови кои можат да го продолжат QT интервалот е контраиндицирана (видете го поглавјето 4.5).

4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА



Следните предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат на целата терапевтска група SSRI (селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот).

Примена кај деца и адолесценти помлади од 18 години

Цитрамот не смее да се применува кај деца и адолесценти помлади од 18 години. При клиничките испитувања кај деца и адолесценти лекувани со антидепресиви забележана е поголема зачестеност на суицидно однесување (обид на суицид и суицидни мисли) и хостилност (најчесто агresiја, опонирање и бес). Ако врз основа на клиничката потреба, сепак се донесе одлука за лекување со овој лек, потребно е внимателно да се следи болниот за да се забележат суицидните симптоми. Понатаму, нема податоци за нештетноста на долготрајната примена на лекот кај деца и адолесценти, кои се однесуваат на растот, созревањето, како и когнитивниот и бихевиоралниот развој.

Парадоксална анксиозност

Некои болни со панично нарушување можат на почетокот на лекувањето со антидепресиви да имаат засилени анксиозни симптоми. Оваа парадоксална реакција обично се повлекува во текот на две седмици на континуирано лекување. Затоа се препорачува лекувањето да се започне со помала доза за да се намали веројатноста од анксиоген ефект (видете го поглавјето 4.2.).

Конвулзии

Примената на есциталопрам треба да се прекине кај секој болен кај кој се развиваат конвулзии за прв пат или се зголемува нивната зачестеност (кај болните што веќе имаат дијагноза на епилепсија). SSRI (Селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот) треба да се избегнуваат кај болни со нестабилна епилепсија, а болните со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат.

Манија

SSRI треба внимателно да се применуваат кај болни со манија/хипоманија во анамнезата. Треба да се престане со давање на SSRI ако болниот влезе во манична фаза.

Дијабетес

Кај болните со дијабетес лекувањето со SSRI антидепресиви може да влијае врз контролата на гликемијата (хипогликемија или хипергликемија). Може да биде потребно приспособување на дозата на инсулинот или на оралните хипогликемици.

Суицид/суицидни мисли или клиничко влошување

Антидепресивите може го зголемат ризикот од суицидни мисли и самоповредување кај деца и возрасни над 24 години. Внимателно треба да се следат пациентите, а особено оние со висок ризик кои треба да ги придружува и терапијата со лекови, особено во почетокот на третманот и при промена на доза. Болните (или оние кои се грижат за нив) треба да се предупредат за важноста од следење на секое влошување, суицидно однесување или мисли и невообичаени промени на однесувањето како хиперактивност.

Депресијата е поврзана со зголемен ризик од суицидни мисли, самоповредување и суицид (настани поврзани со суицид). Овој ризик постои се додека не се постигне значајна ремисија. Со оглед на тоа што се потребни неколку седмици лекување додека



не настапи подобрување, болниот треба внимателно да се следи за време на тој период. Клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид може да биде зголемен во раните фази на заздравување.

Другите психијатриски нарушувања кои се лекуваат со Zendor-Sanovel исто така можат да бидат поврзани со зголемен ризик од суицидно однесување. Исто така, тие состојби можат да бидат проследени со големо депресивно нарушување. Затоа кај овие болни со големо депресивно нарушување се потребни исти мерки на претпазливост како и кај оние лекувани од други психијатриски нарушувања.

Болните со суицидни настани во анамнезата, како и оние кои пред почетокот на лекувањето искажуваат во поголема мера суицидни идеи, изложени се на поголем ризик од суицидни мисли или обид за самоубиство, па треба внимателно да се следат во текот на лекувањето.

Акатизија/психомоторен немир

Примената на селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот/селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот и на норадреналинот може да биде поврзана со развој на акатизија карактеризирана со субјективна непријатност или со оптоварувачки немир и потреба за движење, како и неможност за мирно седење или стојење. Овие симптоми најчесто се јавуваат во текот на првите неколку седмици од лекувањето. Кај тие болни зголемувањето на дозата на лекот може да биде штетно.

Хипонатремија

Забележени се ретки случаи на хипонатремија во текот на лекувањето со селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот, веројатно предизвикани од недоволното лачење на антидиуретскиот хормон. Истите најчесто се повлекуваат по прекинот на лекувањето. Потребна е претпазливост кај ризичните групи на болни како што се постари лица, лица со цироза на црниот дроб и болни кои истовремено употребуваат други лекови што предизвикуваат хипонатремија.

Крварење

За време на примената на селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот забележани се и кожни крвавења, како што се екхимози и пурпура. Затоа се препорачува претпазливост кај болни кои ги употребуваат овие лекови, особено ако истовремено употребуваат и орални антикоагуланси, лекови кои дејствуваат врз функцијата на тромбоцитите (на пр. атипични антипсихотици и фенотијазини, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина и нестероидни противвоспалителни лекови, тиклопидин и дипиридамола) и кај болни со позната склоност кон крвавења.

ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

Клиничкото искуство при истовремена примена на SSRI и ЕКТ е ограничено, затоа се советува претпазливост.



Серотонински синдром

Се препорачува претпазливост при истовремена примена на есциталопрам и лекови со серотонергично дејство, како што се суматриптан и други триптани, трамадол и триптофан.

Опишани се ретки случаи на серотонински синдром кај болни кои употребувале истовремено SSRI и серотонергични лекови. Кон развој на овој синдром може да упати појавата на комбинација на симптоми, како што се агитации, тремор, миоклонус и хипертермија. Во случај на појава на наведените симптоми потребно е веднаш да се прекине понатамошна употреба на оваа комбинација на лекови и да се започне со симптоматско лекување.

Кантарион

Истовремена примена на SSRI и растителни препарати кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденција на несакани дејства (видете го поглавјето 4.5.).

Симптоми на апстиненција при прекин на лекувањето

Симптомите на апстиненција при прекин на лекувањето се доста чести, особено кога лекувањето се прекинува нагло (видете го поглавјето 4.8 Несакани дејства). Во текот на клиничките испитувања забележано е дека несаканите дејства сврзани со прекиноот на лекувањето се јавуваат кај приближно 25% болни лекувани со есциталопрам и кај 15% болни кои примале плацебо.

Ризикот од појавата на симптоми на апстиненција зависи од неколку фактори, вклучувајќи и траење на лекувањето и дозата, како и брзината на намалување на дозата. Најчесто пријавените симптоми на апстиненцијата се следниве: замаглување, нарушувања на сетилата (вклучувајќи парестезии и сензации како удари од струја), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивно сонување), агитација или анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор, збунетост, потење, главоболка, пролив, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и проблеми со видот. Наведените симптоми генерално се благи до умерени, но кај некои болни можат да бидат и со посериозен интензитет.

Обично се појавуваат во текот на првите неколку денови по прекиноот на лекувањето, но забележани се и многу ретки случаи на појава на наведените симптоми кај болни кои што случајно пропуштиле само една доза.

Во најголемиот број случаи овие симптоми минуваат спонтано, обично во тек на 2 седмици, иако кај некои болни можат да имаат и продолжено траење (2-3 месеци или повеќе). Затоа при прекиноот на лекувањето со есциталопрам се препорачува постепено намалување на дозата во тек на неколку седмици или месеци, зависно од потребите на болниот (видете Симптоми на апстиненција по прекиноот на лекувањето во поглавјето 4.2).

Коронарна болест на срцето

Заради ограниченото клиничко искуство се советува претпазливост кај болни со коронарна болест на срцето (видете го поглавјето 5.3).



Продолжување на QT интервалот

Утврдено е дека есциталопрам предизвикува продолжување на QT интервалот зависно од дозата. По ставањето на лекот во промет пријавени се случаи на вентрикуларна аритмија, главно кај жените, вклучувајќи и *torsade de pointes*, поврзано со хипокалиемија, претходно присутно продолжување на QT интервалот или со други срцеви болести (видете ги поглавјата 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Треба да се употребува со претпазливост кај болни кои развиваат *torsade de pointes*, со брадикардија, конгестивна срцева слабост, со недамнешен инфаркт на миокардот или оние кои имаат тендеција за хипокалиемија или хипомагнезимија, предизвикани од лекови при исто времена употреба.

Потребна е претпазливост при употреба кај болни со брадикардија или недамнешен инфаркт на миокардот или со декомпензирано затајување на срцето.

Нарушувањата на електролитите, како што се хипокалиемија или хипомагнезимија, го зголемуваат ризикот од малигни аритмии и треба да се коригираат пред почетокот на лекувањето со есциталопрам.

Кај болните со стабилна срцева болест, пред почетокот на лекувањето со есциталопрам може по потреба да се провери наодот на ЕКГ.

Во случај на појава на срцеви аритмии во текот на лекувањето со есциталопрам потребно е да се прекине понатамошното употребување на лекот и да се направи ЕКГ.

Постојана пулмонална хипертензија ризик кај новородени

Епидемиолошките податоци сугерираат дека употребата на SSRI во текот на бременоста, особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (PPHN). (види дел 4.6).

Глауком со затворен агол

Селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRIs) вклучувајќи и есциталопрам може да имаат ефект врз ширење на зениците кое резултира со мидријаза. Овој мидријатичен ефект има потенцијал да го намали аголот на окото што резултира со зголемен интраокуларен притисок и глауком со затворен агол, особено кај пациенти кај кои претходно е отстранет. Есциталопрам затоа треба да се користи со претпазливост кај пациенти со глауком со затворен агол или историја на глауком.

Екципиенси :

Кроскарамелоза натриум. Секоја доза од Zendor-Sanovel содржи помалку од 23 mg на натриум. Не се потребни никакви предупредување за дозата.



4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Фармакодинамички интеракции

Контраиндицирани комбинации

Иререверзибилни неселективни инхибитори на МАО

Опишани се случаи на сериозни реакции кај болни кои истовремено употребувале SSRI и неселективни инхибитори на моноаминооксидазата, како и кај болни кои неодамна престанале да употребуваат SSRI и започнале со лекување со МАО инхибитори (видете го поглавјето 4.3.). Кај некои од овие случаи дошло до развој на серотонински синдром (видете го поглавјето 4.8.).

Примената на есциталопрам е контраиндицирана во комбинација со неселективни МАО инхибитори. Лекувањето со есциталопрам може да започне 14 дена по прекинот на употребата на неселективен МАО инхибитор. Исто така, по прекинот на употребата на есциталопрам потребно е да се направи пауза од најмалку 7 дена пред почетокот на употребата на неселективен МАО инхибитор.

Реверзибилен, селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)

Заради ризик од развој на серотонински синдром, комбинацијата на есциталопрам со инхибиторот МАО-А, како што е моклобемид е контраиндицирана (видете го поглавјето 4.3.). Ако таа комбинација е сепак неопходна, лекувањето треба да започне со најмалата препорачана доза со засилено клиничко следење.

Реверзибилен, неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

Антибиотикот линезолид е реверзибилен, неселективен МАО инхибитор кој не би требало да им се дава на болни во текот на лекувањето со есциталопрам. Ако таа комбинација е сепак неопходна, лекувањето треба да започне со најмалата препорачана доза со засилено клиничко следење (видете го поглавјето 4.3.).

Иререверзибилен селективен МАО-Б инхибитор (селегилин)

Потребна е претпазливост во текот на примената на комбинацијата на есциталопрам и селегилин (иререверзибилен МАО-Б инхибитор) заради ризик од развој на серотонински синдром. Дозите на селегилин до 10 mg дневно биле нештетни во текот на истовремена примена со рацемичен циталопрам.

Истовремената употреба на пимозид е контраиндицирана.

Продолжување на QT интервалот

Не се спроведени фармакокинетички и фармакодинамички студии на комбинацијата на есциталопрам и другите лекови кои што го продолжуваат QT интервалот. Не може да се исклучи адитивен ефект на есциталопрамот и на тие лекови. Истовремената употреба на есциталопрам со лекови кои што го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмици од класа IA и III, антипсихотици (на пр. деривати на фенотиазин, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, некои антимикробни лекови (на пр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин iv., пентамидин, антималярици - особено халофантрин), некои антихистаминици (астемизол, мизоластин) е контраиндицирана.



Комбинации кои бараат претпазливост

Серотонергични лекови

Истовремена примена на серотонергични лекови (на пр. трамадол, суматриптан и други триптани) може да доведе до серотонински синдром.

Лекови кои го намалуваат прагот на појава на конвулзии

SSRI можат да го намалат прагот на појава на конвулзии. Се препорачува претпазливост при истовремена примена со други лекови кои го намалуваат прагот на појава на конвулзии, на пр. антидепресиви (трициклични антидепресиви), невролептици (фенотијазини, тиксоантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол.

Литиум, триптофан

Забележени се случаи на зголемен ефект при истовремена примена на SSRI со литиум или со триптофан, па затоа е потребна претпазливост при нивна истовремена примена.

Кантарион

Истовремената примена на SSRI и растителни препарати кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до зголемена инциденција на несакани дејства (видете го поглавјето 4.4.).

Крвање

Во текот на истовремена примена на есциталопрам и орални антикоагуланси може да дојде до промена на антикоагулацискиот ефект. Кај болни кои употребуваат орални антикоагуланси потребна е почеста контрола на коагулациските параметри на почетокот и по прекинот на употребата на есциталопрам (видете го поглавјето 4.4.). Истовремената употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) може да ја зголеми тенденција за крвање (види дел 4.4).

Алкохол

Не се очекуваат ни фармакодинамички ниту фармакокинетички интеракции помеѓу есциталопрамот и алкохолот. Но сепак, како и кај други психотропни лекови, комбинацијата со алкохол не се препорачува.

Фармакокинетички интеракции

Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на есциталопрамот

Метаболизмот на есциталопрамот е во најголем дел со посредство на ензимот CYP2C19. Ензимите CYP3A4 и CYP2D6 исто така придонесуваат кон неговиот метаболизам, иако во помала мерка. Изгледа дека CYP2D6 делумно го катализира метаболизмот на главниот метаболит S-DCT (деметиран есциталопрам).

Истовремената примена на есциталопрам со омепразол од 30 mg еднаш на ден (инхибитор на CYP2C19) резултирала со умерено (приближно 50%) зголемување на концентрацијата на есциталопрам во плазмата.

Истовремената примена на есциталопрам со циметидин од 400 mg двапати дневно (умерено силен општ инхибитор на ензимите) резултирала со умерено (приближно 70%) зголемување на концентрацијата на есциталопрам во плазмата.



Потребна е претпазливост при истовремената употреба на есциталопрамот и циметидинот. Дозата на есциталопрамот по потреба треба да се приспособи. Потребна е претпазливост при истовремена примена на есциталопрам со инхибиторите на CYP2C19 (на пр. омепразол, есомепразол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин). Врз основа на следењето на несаканите дејства во текот на истовременото лекување, може да биде потребно да се намали дозата на есциталопрамот.

Влијание на есциталопрам врз фармакокинетиката на другите лекови

Есциталопрамот е инхибитор на ензимот CYP2D6. Потребна е претпазливост при истовремена примена на есциталопрам и лековите со тесен терапевтски индекс чиј метаболизам е катализиран со тој ензим, на пр. флекаинид, пропafenон и метопролол (кога се користи за лекување на затајување на срцето), или со некои лекови кои дејствуваат врз ЦНС, а кои исто така во најголем дел се метаболизираат преку CYP2D6, на пр. антидепресиви како што се дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин, или антипсихотици како рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да биде потребно приспособување на дозата.

Истовремената примена со дезипрамин или метопролол во двата случаи резултирала со двојно зголемување на концентрацијата во плазмата на овие два CYP2D6 супстатии.

In vitro испитувањата покажаа дека есциталопрамот може да предизвика и слаба инхибиција на CYP2C19. Се препорачува претпазливост при истовремена примена на лекови кои се метаболизираат преку тој ензим.

4.6 Бременост и доене

Општо

Бременост Категорија С.

Жени со потенцијал за раѓање / контрола на раѓање (контрацепција)

Постојат ограничен број на податоци за употреба на есциталопрам кај бремени жени.

Бременост

Zendor-Sanovel не треба да се употребува кај бремени пациентки освен ако не се процени користа во однос на ризикот од лекарот.

Ако мајката во подоцнежните фази од бременоста, особено во третото тримесечје, употребувала есциталопрам, новороденчето треба внимателно да се следи. Потребно е да се избегнува нагло прекинување на употребата на есциталопрам за време на бременоста.

Следните симптоми можат да се појават кај новороденчиња чии мајки во подоцнежните фази од бременоста употребувале SSRI/SNRI (англ. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors – селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот и норадреналинот): респираторен дистрес, цијаноза, апнеа, конвулзии, нестабилност на телесната температура, тешкотии со цицањето, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, раздрзливост, иритабилност, летаргија, непрекинато плачење, сомноленција и тешкотии со спиењето. Наведените симптоми можат да укажат или на серотонергични ефекти или на симптоми на апстиненција. Кај повеќето случаи овие компликации се појавуваат непосредно или многу брзо (<24 часа) по породувањето.



Епидемиолошките податоци сугерираат дека употребата на SSRI во текот на бременоста, особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (PPHN). Забележаниот ризик изнесува приближно 5 случаи на 1000 состојби на бременост. Во општата популација се јавува 1 до 2 случаи на PPHN на 1000 состојби на бременост.

Доење

Се очекува излачување на есциталопрамот во мајчиното млеко. Затоа за време на лекувањето со есциталопрам доењето не се препорачува.

Плодност

Податоци кај животни покажуваат дека циталопрам може да влијае на квалитетот на спермата (види дел 5.3). Извештаи за случаи кај луѓе со некои SSRIs покажаа дека ефектот врз квалитетот на спермата е реверзибилен. Влијанието врз на плодноста кај луѓето не е забележана досега.

4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Иако е утврдено дека есциталопрамот не влијае врз интелектуалните функции или психомоторни способности, секој психоактивен лек може да ја промени способноста за проценка, односно вештината. Болните треба да се предупредат дека постои можност за влијание врз нивната способност за возење или работење со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства најмногу се јавуваат во текот на првата или втората седмица од лекувањето, а нивниот интензитет и зачестеност обично се намалува со продолжувањето на лекувањето.

Табела со листа на несакани дејства

Од порано познатите несакани дејства за SSRI како и несаканите дејства пријавени за есциталопрамот во клиничките испитувања контролирани со плацебо, односно спонтаните пријави во пост-маркетиншкиот период, наведени се во продолжение според органските системи и зачестеноста на нивното појавување.

Зачестеноста на појавувањето е земена од клиничките испитувања и не е направена корекција според плацебото. Несаканите дејства најчесто се распределуваат во следните категории: многу често (1/10), често (1/100 до <1/10), помалку често (1/1000 до <1/100), ретко (1/10 000 до <1/1000), многу ретко (<1/10 000), вклучувајќи и непознати (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Системски органи	Честота	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непознато	Тромбоцитопенија
Нарушување на имунолошкиот систем	Ретко	Анафилактичка реакција



Ендокрини нарушувања	Непознато	Не адекватна секреција на ADH
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Често	Намален апетит, зголемен апетит, зголемување на телесната маса
	Помалку често	Намалување на телесната маса
	Непознато	Хипонатремија, анорексија ¹
Психијатриски нарушувања	Често	Анксиозност, немир, ненормални соништа, намалено либидо, Жени: аноргазмија
	Помалку често	Бруксизам, агитација, нервоза, напади на паника, конфузна состојба
	Ретко	Агресија, деперсонализација, халусцинации
	Непознато	Манија, суицидни идеи, суицидно однесување ²
Нарушување на нервниот систем	Многу често	Главоболка
	Често	Несоница, сомноленција, вртоглавица, парестезија, тремор
	Помалку често	Нарушување на вкусот, нарушување на спиењето, синкопа
	Ретко	Сератонински синдром
	Непознато	Дискинезија, нарушување на движењето, конвулзии, психомоторен немир / акатизија ¹
Нарушувања на очите	Помалку често	Мидријаза, нарушувања на видот



Нарушувања на ушите и лабиринтот	Помалку често	Тинитус
Срцеви нарушувања	Помалку често	Тахикардија
	Ретко	Брадикардија
	Непознато	Електрокардиограм продолжен QT, вентрикуларна аритмија вклучувајќи и torsade de pointes
Васкуларни нарушувања	Непознато	Ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Често	Синузитис, прозевање
	Помалку често	Епистакса
Гастроинтестинални нарушувања	Многу често	Мачнина
	Често	Дијареа, констипација, повраќање, сува уста
	Помалку често	Гастроинтестинално крварење (вклучувајќи и ректално крварење)
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	Непознато	Хепатитис, абнормални тестови на функцијата на црниот дроб
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Често	Засилено потење
	Помалку често	Уртикарија, алопеција, исипување, јадеж
	Непознато	Екхимози, ангиоедеми
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво	Често	Артралгија, мијалгија
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Често	Мажи: нарушување на ејакулација, импотенција
	Помалку често	Жени: метрорагија, менорагија
	Непознато	Галактореја Мажи: пријапизам



Општи нарушувања и реакции на местото на примената	Често	Замор, пирексија
	Помалку често	Едем

1. Овие настани се пријавени за терапевтската група на SSRI.
2. Случаи на суицидни идеи и суицидно однесување се пријавени за време на терапија со есциталопрам или непосредно по прекин на третманот (види дел 4.4).

Продолжен QT интервал

Случаи на продолжен QT интервал и вентрикуларна аритмија вклучувајќи и torsade de pointes се пријавени во текот на пост-маркетиншки студии, најчесто кај жени, поврзано со хипокалиемија, претходно присутен продолжен QT интервал или со други срцеви болести. (видете ги поглавјата 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Групни ефекти

Епидемиолошките студии, главно спроведени кај болни на возраст од 50 години и постари, укажуваат на зголемени ризик од скршеници на коски кај болните кои примаат SSRI и TCA. Механизмот кој што доведува до тој ризик не е познат.

Симптоми на апстиненција при прекин на лекувањето

Прекилот на лекувањето со лекови од групата на SSRI/SNRI (особено нагло) често доведува до симптоми на апстиненција. Најчесто пријавувани реакции биле: замаглување, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезии и сензации како удари од струја), нарушување на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивно сонување), агитација или анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор, збунетост, потење, главоболка, пролив, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и пречки во видот. Наведените симптоми се обично благи до умерени и главно спонтано се повлекуваат, меѓутоа кај некои болни можат да бидат со сериозен интензитет и/или со продолжено траење. Затоа, ако повеќе не е потребно лекување со есциталопрам, се препорачува постепено намалување на дозата (видете ги поглавјата 4.2. и 4.4.).

4.9 Предозирање

Токсичност

Клиничките податоци за предозирање со есциталопрам се ограничени и во голем број на случаи се работело за истовремено предозирање со други лекови. Кај повеќето случаи се работело за благи симптоми или воопшто ги немало. Ретки се фатални случаи на предозирање само со есциталопрам; кај повеќето случаи се работело за предозирање со попатни лекови. Забележена е употреба на есциталопрамот во дози од 400 и 800 mg, без било какви сериозни симптоми.

Симптоми

Симптомите на предозирање со есциталопрам главно се однесуваат на симптоми од страна на централниот нервен систем (од замаглување, тремор и агитации до ретки случаи на серотонински синдром, конвулзии и кома), гастроинтестиналниот систем (мачнина, повраќање), кардиоваскуларниот систем (хипотензија, тахикардија,



продолжување на QT интервалот и аритмија) и состојби на нарушена рамнотежа на електролитите/течноста (хипокалемија, хипонатремија).

Лекување

Нема специфичен антидот. Потребно е да се обезбеди респираторниот пат и да се овозможи соодветно снабдување со кислород за да се зачува респираторната функција. Исто така потребно е да се разгледа потребата за плакнење на желудникот и примена на активен јаглен. Плакнење на желудникот е потребно да се спроведе што порано по оралната ингестија. Се препорачува следење на срцевите и виталните функции со општи симптоматски мерки за поддршка.

Во случаи на предозирање кај болни со конгестивно затајување на срцето/брадиаритмија, кај болни кои истовремено употребуваат лековите што го продолжуваат QT интервалот или кај болни со изменет метаболизам (на пр. намалена функција на црниот дроб), се препорачува следење на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антидепресиви – селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот
АТС-код : N06AB10

Механизам на дејство

Есциталопрам е селективен инхибитор на повторното преземање на серотонинот (5-HT) со висок афинитет за примарното сврзно место. Се врзува исто така и за алостеричното место на транспортерот на серотонинот, но со 1000 пати послаб афинитет.

Есциталопрамот воопшто нема или има многу слаб афинитет за бројни други рецептори, вклучувајќи ги 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ и D₂ рецепторите, α_1 -, α_2 -, β -адренорецепторите, хистаминските H₁ рецептори, мускаринските холинергички, бензодиазепински и опиоидни рецептори.

Фармакодинамски ефекти

Во двојно слепо, со плацебо контролирано испитување на ЕКГ кај здравите испитаници, просечната промена од почетната вредност на QTcF (корекцијата според Фридеричи) беше 4,3 ms (90% CI: 2.2, 6.4) при доза од 10 mg дневно и 10,7 ms (90% CI: 8. 6, 12. 8) при доза од 30 mg дневно (видете ги поглавјата 4.3 , 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клиничка делотворност

Големи депресивни епизоди

Делотворноста на есциталопрамот при акутно лекување на големи депресивни епизоди докажана е во три од четири двојно слепи, со плацебо контролирани краткотрајни (8 седмици) клинички испитувања. При испитувањето на долгорочната превенција на релапс на болеста 274 болни со позитивен одговор на лекувањето со есциталопрам во доза од 10 или 20 mg на ден во почетниот, отворен дел на студијата (8 седмици), рандомизирани се во две групи. Едната го продолжила лекувањето со есциталопрам во иста доза, а другата добивала плацебо, во период од 36 седмици.



Времето до појава на релапс на болеста било значајно подолго во групата која продолжила да употребува есциталопрам во споредба со болните кои примале плацебо во текот на тие 36 седмици.

Социјално анксиозно нарушување

Ефикасноста на есциталопрамот при лекување на социјалното анксиозно нарушување докажана е во три краткотрајни (12 седмици) клинички испитувања, како и во 6-месечното испитување на превенцијата на релапсот. Кај 24-седмичното испитување за одредување на дозата покажана е делотворност на есциталопрамот во дози од 5, 10 и 20 mg.

Генерализирано анксиозно нарушување

Кај сите четири испитувања контролирани со плацебо, есциталопрамот во доза од 10 и 20 mg на ден се покажал ефикасен при лекувањето на генерализираното анксиозно нарушување.

Според обединетите податоци од три слично дизајнирани испитувања кои опфаќаа 421 болни лекувани со есциталопрам и 419 болни лекувани со плацебо, позитивен одговор на лекувањето забележен е кај 47,5% односно 28,9% болни, додека ремисијата е постигната кај 37,1% односно 20,8%. Стабилен позитивен ефект забележан е по првата седмица.

Одржувањето на ефикасноста на есциталопрамот со 20 mg на ден докажано е при рандомизирано испитување на следењето на ефектот во тек на 24 до 76 седмици кај 373 болни со позитивен терапевтски одговор во текот на почетната отворена фаза на испитувањето во траење од 12 седмици.

Опсесивно-компулзивно нарушување

Кај рандомизираното двојно слепо клиничко испитување 20 mg есциталопрам на ден се покажаа супериорни во однос на плацебото со оглед на вкупниот Y-BOCS резултат по 12 седмици. По 24 седмици, и дозата од 10 mg и дозата од 20 mg есциталопрам се покажала посупериорна во споредба со плацебото.

Превенцијата на релапсот е докажана за двете дози на есциталопрам (и 10 и 20 mg на ден) кај болни кои влегле во 24-седмичен рандомизиран, двојно слеп, со плацебо контролиран период на студијата, а кои претходно покажале позитивен одговор на есциталопрам во текот на 16-седмичниот отворен дел на испитувањето.

5.2 Фармакокинетика

Општи својства

Апсорпција

Апсорпцијата е речиси целосна и независна од внесувањето на храна. Просечното време до постигнување на максимална концентрација (среден T_{max}) изнесува 4 часа по повеќекратно дозирање. Како и кај рацемичниот циталопрам, се очекува дека апсолутната биорасположивост на есциталопрамот изнесува околу 80%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција (V_d , β/F) по оралната примена изнесува околу 12 до 26 l/kg. Врзувањето за белковините на плазмата е помалку од 80% за есциталопрамот и неговите главни метаболити.

Биотрансформација



Есциталопрамот се метаболизира во црниот дроб до деметилирани и двојно деметилирани метаболити. Двете групи се фармаколошки активни. Алтернативно, може да дојде до оксидација на азотот со што се создава N-оксид метаболит. Во еден дел непроменетата активна материја и метаболитите се излачуваат како глукурониди. Просечната вредност на концентрацијата на деметилираните метаболити по повеќекратно дозирање се движи обично околу 28-31%, додека просечната вредност на концентрацијата на двојно деметилирани метаболити е <5% од концентрацијата на есциталопрамот. Биотрансформацијата на есциталопрамот во деметилиран метаболит се одвива главно преку CYP2C19. Можно е и дека ензимите CYP3A4 и CYP2D во одредена мера придонесуваат кон биотрансформацијата.

Елиминација

Полувремето на елиминација ($t_{1/2\beta}$) по повеќекратно дозирање изнесува околу 30 часа, а оралниот клиренс на плазмата (Cl_{oral}) изнесува околу 0,6 l/min. Главните метаболити имаат значително подолг полуживот. Се претпоставува дека есциталопрамот и неговите главни метаболити се излачуваат преку црниот дроб и бубрезите, но најголем дел се излачува преку урината во форма на метаболити.

Линеарност

Фармакокинетиката на есциталопрамот е линеарна. Динамичка рамнотежа на концентрација во плазмата се постигнува за околу една седмица. Просечната концентрација во состојба на динамичка рамнотежа при доза од 10 mg на ден изнесува 50 nmol/l (опсег од 20 до 125 nmol/l).

Посебни популации

Постари пациенти (> 65 години)

Изгледа дека есциталопрамот побавно се излачува кај постари болни отколку кај помлади. Системската изложеност (AUC) е за околу 50% поголема кај постарите лица во споредба со млади здрави доброволци (видете го поглавјето 4.2.).

Намалена функција на црниот дроб

Кај болни со благи или умерени нарушувања на црниот дроб (А и Б по Child-Pugh критериуми) полуживотот на есциталопрамот бил речиси двојно подолг, а изложеноста на лекот била околу 60% поголема отколку кај болни со нормална функција на црниот дроб (видете го поглавјето 4.2.).

Намалена функција на бубрезите

Кај болни со намалена функција на бубрезите (CL_{CR} 10-53 ml/мин.) забележан е подолг полуживот на рацемичниот циталопрам и благо зголемување на изложеноста на лекот. Не е испитувано движењето на концентрацијата на метаболитите во плазмата кај овие болни, но тие би можеле да бидат зголемени (видете го поглавјето 4.2.).

Полиморфизам

Забележано е дека лицата кои се бавни метаболизери на CYP2C19 имаат двојно поголема концентрација на есциталопрамот во плазмата во однос на оние кои се брзи метаболизери. Не се забележани позначајни промени во изложеноста на лекот кај болни кои се бавни метаболизери на CYP2D6 (видете го поглавјето 4.2.).

5.3 Претклинички податоци за сигурноста



Серија на вообичаени претклинички испитувања за есциталопрам не е спроведена со оглед на тоа дека заедничките токсикокинетички и токсиколошки испитувања за есциталопрам и циталопрам, спроведени врз стаорци, укажале на сличен профил. Затоа сите податоци за циталопрамот можат да се екстраполираат на есциталопрамот.

Споредбените испитувања за токсичноста на есциталопрамот и циталопрамот спроведени врз стаорци укажуваат на појава на кардиотоксичност, вклучувајќи конгестивно срцево затајување по третман од повеќе седмици со дози кои предизвикуваат општа токсичност. Кардиотоксичноста е повеќе во корелација со максималните концентрации во плазмата отколку со системската изложеност на лекот (AUC). Максималните концентрации на есциталопрам во плазмата кои немале таков ефект биле 8 пати повисоки од оние постигнати при клиничка примена, додека AUC на есциталопрамот била само 3 до 4 пати повисока од онаа постигната при клиничка примена. Вредностите на AUC S-енантиомерот на циталопрамот биле 6 до 7 пати повисоки од оние постигнати при клиничка примена. Таквите наоди веројатно се последица на зголеменото дејство врз биогените амини и нивниот последичен ефект врз примарните фармаколошки својства, односно хемодинамските ефекти (намалување на коронарниот проток) и исхемијата. И покрај сето тоа, точниот механизам на кардиотоксичноста кај стаорците не е познат. Искуствата со клиничката примена на циталопрам и искуствата од клиничките студии спроведени со есциталопрам не укажуваат дека тие ефекти би имале клиничка важност.

При долготраен третман на стаорци со циталопрам и есциталопрам забележана е зголемена содржина на фосфолипиди во ткивата како што се белите дробови, епидидимисот и црниот дроб. Наодите кај епидидимисот и црниот дроб забележани се при дози кои се применуваат кај луѓе. Ефектот е реверзибилен по престанување на употребата на лекот. Акумулација на фосфолипидите (фосфолипидоза) кај животните забележана е при примена на многу катјонски амбифилни лекови. Не е позната релевантноста на тој феномен кај луѓето. Испитувањето на развојната токсичност спроведена врз стаорци укажала на ембриотоксични ефекти (намалена тежина на фетусот и реверзибилно одложување на осификацијата), при вредност на AUC поголема од онаа постигната во текот на клиничката примена. Не е забележана зголемена зачестеност на малформации. Преднаталните и постнаталните испитувања укажале на намалено преживување во текот на периодот на лактација, исто така при вредност на AUC поголема од онаа постигната во текот на клиничката примена.

Податоци добиени од студии на животни покажуваат дека циталопрам предизвикува намалување на индексот на плодноста и бременоста, и намалување на имплантацијата на бројот на абнормални сперматозоиди при изложеност, многу повеќе отколку кај луѓето. Нема податоци од студии на животни кои се поврзани со овој аспект за есциталопрам.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

- микрокристална целулоза, талк, колоиден силициум диоксид, кроскармелоза нариум, магнезиум стеарат, хидроксипропил метил целулоза, титаниум диоксид и полиетилен гликол.

6.2 Инкомпатибилност

Не се познати



6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Посебни услови за чување

Да се чува во оригинално пакување на температура до 25°C .

6.5 Природа и содржина на контејнерот

28 и 84 филм-обложени таблети спакувани во PVC/PE/PVDC/Al фолија блистер во кутија.

6.6 Упатство за употреба и ракување

Нема посебни барања.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Македонија

Сановел Илач Санаји ве Тиц.А.Ш.- Претставништво Скопје
Ул. Првوماјска бб - Скопје

8. Број и датум на решението за ставање на лекот во промет

9. Производител :

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş. -34580 Silivri - Истанбул / Турција

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2015

