

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Elicea - Елиџеа филм-обложени таблети 5 mg
Elicea - Елиџеа филм-обложени таблети 10 mg
Elicea - Елиџеа филм-обложени таблети 20 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg, 10 mg или 20 mg есциталопрам (во облик на 6,39 mg, 12,78 mg или 25,56 mg есциталопрам оксалат).

Екципиенс:

Секоја филм-обложена таблета содржи 51,3 mg, 102,6 mg или 205,3 mg лактоза.
За целосна листа на екципиенси, видете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Опис на таблетата:

Таблетите од 5 mg се: бели, округли, биконвексни филм-обложени со заоблени краеве.
Таблетите од 10 mg и 20 mg се: бели, овални, биконвексни филм-обложени таблети, обележани од едната страна.
Таблетата може да се подели на две еднакви половици.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на мајорни депресивни епизоди.
Третман на панично растројство со или без агорафобија.
Третман на социјално анксиозно растројство (социјална фобија).
Третман на опсесивно-компулсивно растројство.

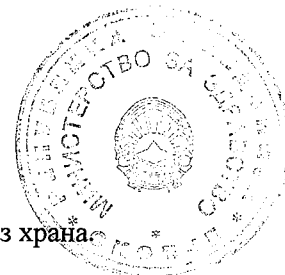
4.2 Дозирање и начин на употреба

Не е утврдена безбедноста на дневните дози повисоки од 20 mg.

Лекот Елиџеа се администрира како единечна дневна доза и може да се зема со или без храна.

Големи депресивни епизоди

Вообичаената доза изнесува 10 mg, еднаш дневно. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg дневно.



1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Вообичаено, потребни е да поминат 2 – 4 недели за да се постигне одговор од антидепресивот. По повлекување на симптомите, потребна е терапија од барем 6 месеци за да се постигне консолидирање на одговорот.

Панично растројство со или без агорафобија

Во текот на првата недела од терапијата, се препорачува почетна доза од 5 mg, па потоа се зголемува дозата на 10 mg дневно. Дозата може понатаму да се зголемува, до максимално 20 mg дневно, во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот.

Максимален ефект се постигнува по околу 3 месеци. Терапијата трае неколку месеци.

Социјално анксиозно растројство

Вообичаената доза изнесува 10 mg еднаш дневно. Вообичаено, потребни се 2 – 4 недели за да се постигне ублажување на симптомите. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се намали до 5 mg или да се зголеми до максимално 20 mg дневно.

Социјално анксиозното растројство претставува заболување со хроничен тск, па се препорачува терапија од 12 недели за да се консолидира одговорот. Долготрајниот третман беше проучуван во времетраење од 6 месеци и треба индивидуално да се одредува со цел да се спречи релапс. Ефектите од терапијата треба редовно да се следат.

Социјално анксиозното растројство е добро дефинирана дијагностичка терминологија за специфично заболување, кое не треба да се поистоветува со прекумерно срамење. Фармакотерапија е индицирана само кога пореметувањето значително влијае врз професионалните и социјалните активности.

Не е проценета улогата на оваа терапија во споредба со когнитивно-бихејвиоралната терапија. Фармакотерапијата е дел од целокупната терапевска стратегија.

Опсесивно – Компулсивно Растројство (ОКР)

Почетната доза изнесува 10 mg, еднаш дневно. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg дневно.

Бидејќи ОКР е хронично заболување, пациентите треба да бидат одреден период на терапија за да се осигура дека исчезнале симптомите. Ефектите од терапијата и дозата треба редовно да се следат (видете во точка 5.1).

Постари пациенти (> 65 години)

Се препорачува почетна терапија со половина од вообичаено препорачаната доза и пониска максимална доза (видете во точка 5.2).

Ефикасноста на есциталопрам во третманот на социјално анксиозно растројство не беше проучувана кај постари пациенти.

Деца и адолесценти (<18 години)

Не се препорачува употреба на лекот Елисеа за терапија на деца и адолесценти помлади од 18 години (видете во точка 4.4).

Намалена ренална функција

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациентите со благо или умерено ренално нарушување. Се препорачува претпазливост кај пациентите со тешко оштетување на ренална функција (CL_{CR} понизок од 30 ml/min) (видете во точка 5.2).

Намалена хепатална функција

За време на првите две недели, се препорачува почетна доза од 5 mg дневно кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до 10 mg дневно. Се препорачува претпазливост и многу

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

внимателно титрирање на дозите кај пациенти со сериозно намалена хепатална функција (видете во точка 5.2).

Слаби метаболизирачи на CYP2C19

Кај пациентите кои се познати како слаби метаболизирачи на CYP2C19, се препорачува почетна доза од 5 mg дневно во тек на првите две недели од третманот. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до 10 mg дневно (видете во точка 5.2).

Симптоми на апстиненција кои се забележуваат по престанок на терапијата

Треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата. Кога се прекинува терапијата со есциталограм, дозите треба постепено да се намалуваат во период од една до две недели, со цел да се намали ризикот за појава на симптоми на повлекување (видете во точка 4.4 и 4.8). Доколку се јават нетолерабилни симптоми по намалување на дозата или пак по повлекување од терапијата, треба да се земе во предвид повторно продолжување со претходно препишаната доза. Лекарот може да продолжи со намалување на дозата, но уште попостепено.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции.

Истовремена терапија со неселективни, ирверзибилни инхибитори на моноамино оксидаза (MAO инхибитори) е контраиндицирана поради ризикот од појава на серотонински синдром со агитација, тремор, хипертермија (видете во точка 4.5).

Комбинацијата на есциталограм со некој реверзибилен MAO-A инхибитор (на пример, моклобемид) или пак со реверзибилен неселективен MAO инхибитор линезолид е контраиндицирана поради ризикот за настанување на серотонински синдром (видете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Следните посебни предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат на терапевтската класа на SSRI (Селективни Серотонин Риаптејк Инхибитори) антидепресивите.

Употреба кај деца и адолесценти помлади од 18 години

Не се препорачува употреба на таблетите Елисеа за терапија на деца и адолесценти помлади од 18 години. Суицидално однесување (обиди за самоубиство и суицидални мисли) како и непријателско однесување (предоминантна агресија, спротивставувачко однесување и гнев), беа почесто забележувани за време на клиничките испитувања помеѓу децата и адолесцентите кои беа третирани со антидепресиви во споредба со оние третирани со плацебо. Доколку, врз основа на клиничката проценка сепак се донесе одлука за третман, пациентот треба внимателно да се следи поради можна појава на суицидални симптоми. Дополнително, недостасуваат и податоци за долготрајна безбедност кај деца и адолесценти во смисла на растот, созревањето, когнитивниот и бихејвиоралниот развој.

Парадоксална анксиозност

Некои од пациентите со панично растројство може да почувствуваат зголемени симптоми на анксиозност на почетокот од терапијата со антидепресиви. Оваа парадоксална реакција вообичаено се повлекува во периодот од две недели при продолжување на третманот. Се препорачува пониска почетна доза за да се намали можноста за појава на анксиогено дејство (видете во точка 4.2).

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Напади

Се препорачува прекин на терапијата со овој лек кај секој пациент кој ќе развие грчеви. SSRI антидепресивите треба да се избегнуваат кај пациентите со нестабилна епилепсија, додека пациентите со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат. Треба да се прекине терапијата со SSRI антидепресивите доколку се зголеми честотата на грчевите.

Манија

SSRI антидепресивите треба претпазливо да се употребуваат кај пациенти со историја на манија/хипоманија.

Треба да се прекине употребата на SSRI антидепресивите кај секој пациент кој што ќе влезе во манична фаза.

Дијабет

Кај пациентите со дијабет, терапијата со SSRI антидепресиви може да ја промени гликемичната контрола (хипогликемија или хипергликемија). Можеби ќе треба да се прилагоди дозата на инсулинот и/или оралниот хипогликемик.

Суицид/Суицидални мисли

Депресијата е асоцирана со зголемен ризик за суицидални мисли, само-наштетување и суицид (настани поврзани со извршување на самоубиство). Овој ризик опстојува се додека не се постигне значајна ремисија. Бидејќи за време на првите неколку недели од третманот или подолго може да не дојде до подобрување, пациентите треба внимателно да се следат се додека не дојде до посакуваното подобрување на состојбата. Клиничкото искуство покажува дека ризикот за суицид може да се зголеми во раните фази на оздравувањето.

Некои други психијатриски состојби при кои се препишува есциталопрам исто така можат да бидат асоцирани со зголемен ризик за појава на настани поврзани со суицид. Овие состојби може да бидат во коморбидитет со големо депресивно нарушување. Според тоа, истите мерки на претпазливост кои се применуваат при третирање на пациентите со мајорно депресивно нарушување треба да се спроведуваат и при третман на пациентите со други психијатриски нарушувања. Пациентите со историја на настани поврзани со суицид или пак оние кои поседуваат значаен степен на суицидална идеација пред започнување на терапијата, имаат поголем ризик за појава на суицидални мисли или обиди за суицид и треба да бидат внимателно следени за време на терапијата. Мета-анализата на плацебо контролираните клинички испитувања со антидепресиви кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања покажаа зголемен ризик за суицидално однесување кај групата третирана со антидепресиви во споредба со плацебо групата кај пациентите помлади од 25 години. Според тоа, терапијата со лекови треба да биде проследена со внимателно следење на пациентите, особено оние со висок ризик, со посебно внимание во раната фаза од третманот и при промените на дозите.

Пациентите, како и оние кои се грижат за нив, треба да бидат предупредени за потребата од следење на било какво клиничко влошување, суицидално однесување или мисли и невообичаени промени во однесувањето и да побараат медицински совет веднаш штом ќе се јават овие симптоми.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на SSRI/SNRI антидепресивите беше поврзана со развој на акатизија која се карактеризира со субјективно непријатен или вознемирувачки немир и потреба од постојано движење, често проследени со неспособност да се седи или стои мирно. Ова најчесто се случува за време на првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите кај кои ќе се развијат овие симптоми, најчесто не се препорачува зголемување на дозата.

Хипонатремија

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

При употреба на SSRI антидепресивите, во ретки случаи беше забележувана и хипонатремија, најверојатно поради несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон (SIADH), што вообичаено се решава со прекин на терапијата. Потребна е претпазливост кај пациентите со висок ризик како што се постарите, циротичните пациенти или пациентите кои истовремено се третирани со лекови за кои е познато дека предизвикуваат хипонатремија.

+

Хеморагија

Постојат извештаи за појава на нарушувања во кутаното крварење при употреба на SSRI антидепресиви како што се ехимози и пурпура. Потребна е претпазливост кај пациентите кои се на терапија со SSRI антидепресиви, особено при нивната истовремена употреба со орални антикоагуланси, лекови за кои е познато дека влијаат врз функцијата на тромбоцитите (на пример, атипични антипсихотици и фенотиазини, повеќето од трицикличните антидепресиви, ацетилсалицилна киселина и нестероидни анти-инфламаторни лекови, тиклопидин и дипиридамоил), како и кај пациенти за кои е познато дека се склони кон крварење.

ECT (електроконвулзивна терапија)

Постои ограничено клиничко искуство за истовремената примена на SSRI антидепресиви и ECT, па според тоа се препорачува претпазливост.

Серотонински синдром

Се препорачува претпазливост доколку есциталограм се употребува истовремено со лекови кои имаат серотонергични дејства како што се суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

Во ретки случаи, беше забележан серотонински синдром кај пациенти кои употребуваат SSRI антидепресиви истовремено со серотонергични лекови. Комбинацијата на симптоми, како што се агитација, тремор, миоклонус и хипертермија може да биде сигнал за развој на оваа состојба. Во случај да дојде до ова, треба веднаш да се прекине терапијата со SSRI антидепресивот и серотонергичниот лек и да се започне со симптоматска терапија.

Кантарион

Истовремената употреба на SSRI антидепресиви и хербални препарати кои содржат Кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до зголемена инциденца за несакани дејства (видете во точка 4.5).

Симптоми на повлекување кои се забележуваат по прекин на терапијата

По прекин на терапијата често доаѓа до појава на симптоми на повлекување, особено доколку прекилот се направи нагло (видете во точка 4.8). За време на клиничките испитувања, несакани дејства кои беа забележани по прекин на терапијата се јавија кај околу 25% од пациентите третирани со есциталограм и кај 15% од пациентите кои земаа плацебо.

Ризикот за појава на симптоми на повлекување може да зависи од неколку фактори меѓу кои времетраењето на терапијата и дозата, како и степенот на намалување на дозата. Најчесто забележувани реакции беа: зашеметеност, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестегија и сензации од електричен шок), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и силни сонившта), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареа, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и нарушувања на видот. Вообичаено, овие симптоми се благи до умерени, но сепак кај некои пациенти може да бидат и тешки.

Тие вообичаено се јавуваат за време на првите неколку денови од прекилот на терапијата, но постојат и многу ретки извештаи за појава на овие симптоми кај пациенти кои пропуштиле доза.

Вообичаено, овие симптоми се само-ограничувачки и се повлекуваат во период од 2 недели, иако кај некои индивидуи можат да траат и подолго (2 - 3 месеци или повеќе). Според тоа, се препорачува дозата на есциталограмот постепено да се намалува при прекин на терапијата во

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

период од неколку недели или месеци, во согласност со потребите на пациентот (видете во делот “Симптоми на повлекување при прекин на терапијата “ и во точка 4.2).

Коронарна срцева болест

Поради ограниченото клиничко искуство, се препорачува претпазливост кај пациенти со коронарна срцева болест (видете во точка 5.3).

Таблетите Елифеа содржат лактоза. Пациентите со ретки херидитарни проблеми на галактозна интолеранција, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Контраиндицирани комбинации:

Иререверзибилни неселективни MAO инхибитори

Кај пациентите кои земале SSRI антидепресиви во комбинација со неселективни, иререверзибилни инхибитори на моноамино оксидазата (MAO инхибитори) и кај пациентите кои во скоро време ја прекинале терапијата со SSRI антидепресиви и започнале терапија со некој MAO инхибитор, беа забележани случаи на сериозни реакции (видете во точка 4.3). Во некои случаи, пациентот развил серотонински синдром (видете во точка 4.8).

Есциталопрамот е контраиндициран во комбинација со неселективни иререверзибилни MAO инхибитори. Според тоа, терапијата со есциталопрам може да се започне 14 дена по прекилот на терапијата со иререверзибилниот MAO инхибитор и барем еден ден по прекилот на терапијата со реверзибилниот MAO инхибитор (RIMA), моклобемид. Пред да се започне терапија со неселективен, иререверзибилен MAO инхибитор, треба да поминат барем 7 дена по прекин на терапијата со есциталопрам.

Реверзибилен, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради ризикот за појава на серотонински синдром, контраиндицирана е комбинацијата од есциталопрам и некој MAO-A инхибитор како што е моклобемид (видете во точка 4.4). Доколку сепак е неопходна комбинацијата, треба да се започне со минимално препорачаната доза и да се практикува клинички мониторинг.

Реверзибилен, неселективен MAO инхибитор (линезолид)

Антибиотикот линезолид претставува реверзибилен, неселективен MAO инхибитор и не треба да се дава кај пациенти кои се на терапија со есциталопрам. Доколку сепак е неопходна комбинацијата, треба да се започне со минимално препорачаната доза и да се практикува внимателен клинички мониторинг (видете во точка 4.3).

Иререверзибилен, неселективен MAO-B инхибитор (селегилин)

При истовремена администрација со селегилин (иререверзибилен MAO-B инхибитор), потребна е претпазливост поради ризикот за развој на серотонински синдром. Дозите на селегилин до 10 mg/дневно беа безбедно ко-администрирани со рацемскиот циталопрам.

Комбинации кои треба претпазливо да се употребуваат:

Серотонергични лекови

Истовремената администрација со серотонергични лекови (на пример, трамадол, суматриптан и други триптани), може да доведе до појава на серотонински синдром.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Лекови кои го намалуваат прагот за појава на грчеви

SSRI антидепресивите може да го намалат прагот за појава на грчеви. Според тоа, потребна е претпазливост при истовремена употреба со други лекови кои го намалуваат прагот за грчеви (на пример, антидепресиви (трициклични, SSRI антидепресиви), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

Литиум, триптофан

Постојат извештаи за потенцирани дејства кога SSRI антидепресивите ќе се дадат заедно со литиум или триптофан. Според тоа, потребна е претпазливост при истовремена употреба на SSRI антидепресиви со овие лекови.

Кантарион

Истовремената употреба на SSRI антидепресивите со хербални препарати кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до зголемена инциденца за појава на несакани дејства (видете во точка 4.4).

Хеморагија

Кога есциталограм се комбинира со орални антикоагуланси, може да дојде до промена на антикоагулантните дејства. Потребно е внимателно следење на коагулацијата кај пациентите кои се на терапија со антикоагуланс, кога ќе се започне или прекине лекувањето со есциталограм (видете во точка 4.4).

Алкохол

Не се очекуваат никакви фармакодинамски или фармакокинетски интеракции помеѓу есциталограм и алкохол. И покрај тоа, како што е случај и со другите психотропни лекови, не е препорачлива комбинацијата со алкохол.

Фармакокинетски интеракции

Влијани на други лекови врз фармакокинетиката на есциталограм

Метаболизмот на есциталограм главно е посредуван од CYP2C19. Исто така, CYP3A4 и CYP2D6, иако во помал опсег, може да имаат придонес врз метаболизмот. Се чини дека, метаболизмот на главниот метаболит S-DCT (деметиран есциталограм) е делумно катализиран од CYP2D6.

Истовремената администрација на есциталограм со омепразол во доза од 30 mg еднаш дневно (CYP2C19 инхибитор), доведе до умерено (околу 50%) зголемување на концентрациите на есциталограмот во плазмата.

Истовремената администрација на есциталограм со циметидин во доза од 400 mg, два пати дневно (умерено силен општ ензимски инхибитор), доведе до умерено (околу 70%) зголемување на концентрациите на есциталограм во плазмата.

Според тоа, потребна е претпазливост при истовремена употреба со CYP2C19 инхибитори (на пример, омепразол, есомепразол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или циметидин. Може да биде потребна редукција на дозата на есциталограм врз основа на следењето на несаканите дејства за време на истовремената терапија.

Влијание на есциталограм врз фармакокинетиката на други лекови

Есциталограм е инхибитор на ензимот CYP2D6. Потребна е претпазливост кога есциталограм ќе се администрира истовремено со лекови кои главно се метаболизираат преку овој ензим и кои имаат тесен терапевтски индекс, на пример, флекаинид, пропafenон и метопролол (кога се употребуваат при срцева слабост) или пак некои лекови со дејство врз ЦНС кои главно се метаболизираат преку CYP2D6, на пример: антидепресиви како што се десипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици како што се рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да има потреба од прилагодување на дозите.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Истовремената администрација на десипрамин или метопролол и во двата случаи доведе до двократно зголемување на нивоата на овие два CYP2D6 субстрати во плазмата.

In vitro студиите покажаа дека есциталопрам може исто така да предизвика и слаба инхибиција на CYP2C19. Потребна е претпазливост при истовремена употреба на лекови кои се метаболизираат преку CYP2C19.

4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Бременост

Достапни се само ограничени клинички податоци за влијанието на есциталопрам за време на бременоста.

За време на студиите за репродуктивна токсичност со есциталопрам кои беа изведени на стаорци, беа забележани ембрио-фетотоксични ефекти, но не беше зголемена инциденцата на малформации (видете во точка 5.3). Не се препорачува употреба на лекот Елицеа за време на бременоста, освен кога е навистина неопходно и само по внимателна проценка на односот ризик/корист. Потребно е следење на новороденчињата доколку мајката продолжи со земање на лекот Елицеа во последните стадиуми на бременоста, особено во третиот триместар. За време на бременоста, треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата.

По употреба на SSRI/SNRI антидепресивите во последните стадиуми на бременоста, кај новороденчето може да се јават следните симптоми: респираторни нарушувања, цијаноза, апнеа, грчеви, нестабилна температура, проблеми при исхраната, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хипер-рефлексија, тремор, вознемиреност, иритабилност, летаргија, постојано плачење, спананост и потешкотии со спиењето. Овие симптоми се јавуваат или како последица на серотонергичните ефекти или пак како симптоми на повлекување од терапија. Во најголемиот дел од случаите, компликациите почнуваат веднаш или многу скоро (<24 часа) по пораѓањето.

Лактација

Се смета дека есциталопрам се излучува во мајчиното млеко. Поради тоа, не се препорачува доење за време на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Иако се покажа дека есциталопрам нема влијание врз интелектуалните функции или психомоторната изведба, било кој психоактивен медицински производ може да доведе до влошување на моќта за расудување или вештините.

Пациентите треба да се предупредат за потенцијалниот ризик дека лекот може да влијае врз нивната способност за управување со автомобил и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства најчесто се случуваат за време на првата или втората недела од терапијата и вообичаено нивниот интензитет и фреквенција се намалуваат со продолжување на терапијата.

Несаканите дејства кои се карактеристични за SSRI антидепресивите, а се исто така забележани и при употреба на есциталопрам или за време на плацебо контролираните клинички студии или пак како спонтани пост-маркетиншки настани, се наведени подолу, класифицирани по индивидуални органи и честота на случување.

Честотата на случување е извлечени од клинички студии, кои не биле плацебо корегирани. Во рамките на секоја група, несаканите дејства се наведени по редослед на намалувачка сериозност.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Фреквенциите се означени како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $\leq 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $\leq 1/1.000$), многу ретки ($\leq 1/10.000$) или непознати (оние кои не можат да се проценат од достапните податоци).

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем					Тромбоцитопенија
Нарушувања на имуниот систем				Анафилактична реакција	
Ендокрини нарушувања					Несоодветна секреција на АДН Хипонатремија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит, зголемен апетит			
Психијатриски нарушувања		Анксиозност, немир, невообичаени сонливи. Мажи и жени: намалено либидо Жени: аноргазмија	Бруксизам, агитација, нервоза, папичен напад, конфузна состојба	Агресија деперсонализација халуцинации	Манија, суицидални мисли, суицидално однесување ¹
Нарушувања на нервниот систем		Несоница, поспаност, зашеметеност, парестезија, тремор	Нарушување на чувството за вкус, нарушување на спиењето, синкопа	Серотонински синдром	Дискинезија, нарушување во движењето, конвулзии
Нарушувања на окото			Мидријаза, нарушување на видот		
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт			Тинитус		
Кардијални нарушувања			Тахикардија	Брадикардија	
Васкуларни нарушувања					Ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања		Синузитис, зевање	Епистакса		
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Дијареа, констипација, повраќање, сува уста	Гастроинтестинални хеморагии (вклучувајќи ректални хеморагии)		
Хепатобилијарни нарушувања					Хепатитис

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво		Зголемено потење	Уртикарија, алопеција, осип, пруритус		Ехимози, ангиоедеми
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските		Артралгија, миалгија			
Ренални и уринарни нарушувања					Уринарна ретенција
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките		Мажи: проблеми со ејакулацијата, импотенција	Жени: метрорагија, менорагија		Галактореа Мажи: приапизам
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Замор, пирексија	Едеми		
Негражувања		Зголемена телесна тежина	Намалена телесна тежина		Неправилни тестови на црнодробната функција

¹ За време на терапијата со есциталограм или брзо по повлекување од терапија беа забележани случаи со суицидални мисли и суицидално однесување (видете во точка 4.4)

Во врска со терапевтската класа на SSRI антидепресивите беа забележани следните несакани дејства: психомоторен немир/акатизија (видете во точка 4.4) и анорексија.

За време на пост-маркетиншкиот период беа забележани случаи на пролонгирање на QT интервалот, преодоминантно кај пациентите со претходно постоечко срцево заболување. Не беше утврдена поврзаност.

Симптоми на повлекување кои се забележуваат при прекин на терапијата

Прекинувањето на терапијата со SSRI/SNRI антидепресиви (особено кога е нагло) често води до појава на симптоми на повлекување. Најчесто забележувани реакции беа: зашеметеност, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија и електрошок сензации), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и силни сонливи), агитација или апксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареа, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и нарушувања на видот. Вообичаено овие несакани дејства се благи до умерени и само-ограничувачки, но сепак кај некои пациенти може да бидат и сериозни и/или подолго да траат. Според тоа, се препорачува постепено намалување на дозата кога терапијата со есциталограм не е веќе потребна (видете во точка 4.2 и 4.4).

4.9 Предозирање

Токсичност

Клиничките податоци за предозирање со есциталограм се ограничени и повеќето случаи истовремено вклучуваат и предозирање со други лекови. Во поголемиот дел од случаите беа забележани благи симптоми или отсуство на симптоми. Фатални случаи при предозирање со есциталограм беа ретко забележани при монотерапија со есциталограм; во поголемиот дел од случаите истовремено беше вклучено и предозирање со некои други лекови. Беа земени дози на есциталограм помеѓу 400 и 800 mg без некои посериозни симптоми.

Симптоми

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Симптомите кои беа забележани при предозирање со есциталопрам вклучуваат симптоми главно поврзани со централниот нервен систем (се движат од зашеметеност, тремор и агитација, па се до ретки случаи на серотонински синдром, конвулзии и кома), со гастроинтестиналниот систем (гадење/повраќање), кардиоваскуларниот систем (хипотензија, тахикардија, QT пролонгација и аритмија) и со состојбите на рамнотежа помеѓу електролити и течности (хипокалемија, хипонатремија).

Терапија

Не постои специфичен антидот. Потребно е да се воспостави и одржува дишењето, да се обезбеди адекватна оксигенација и респираторна функција. Треба да се земат во предвид гастрична лаважа и употреба на активен јаглен. Гастричната лаважа треба да се изведе колку е можно побрзо по оралната ингестија. Се препорачува мониторирање на кардијалните и виталните функции заедно со превземање на општи симптоматски супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на превземањето на серотонин. АТС код: N06AB10

Механизам на дејство

Есциталопрамот е селективен инхибитор на превземањето на серотонин (5-HT), со висок афинитет за примарното место на врзување. Исто така, се врзува и за алостеричното место на серотонинскиот транспортер, со 1.000 пати понизок афинитет.

Есциталопрам нема или има мал афинитет за некои рецептори вклучувајќи ги 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ и D₂ рецепторите, α₁-, α₂-, β-адренорецепторите, хистаминските H₁, мускаринските, холинергичните, бензодиазепинските и опиоидните рецептори.

Се смета дека инхибицијата на превземањето на 5-HT е единствениот механизам на дејство кој ги објаснува фармаколошките и клинички ефекти на есциталопрам.

Клиничка ефикасност

Мајорни депресивни епизоди

Беше утврдено дека есциталопрамот е ефикасен при акутен третман на големи депресивни епизоди за време на три од четири двојно слепи, плацебо контролирани, краткотрајни (8 неделни) студии. За време на долготрајната студија за испитување на превенција на релапс, 274 пациенти кои одговорија за време на почетната 8 неделна open label фаза од третманот со есциталопрам во доза од 10 или 20 mg дневно, беа рандомизирани да продолжат со есциталопрам во истата доза или на плацебо, во времетраење од 36 недели. При оваа студија, кај пациентите кои продолжија со земање на есциталопрам беше забележано сигнификантно подолго време до постигнување на релапс во споредба со оние кои земаа плацебо.

Социјално анксиозно растројство

Есциталопрамот се покажа ефикасен за време на трите краткотрајни (12 неделни) студии, како и при 6 месечната студија за испитување на превенција на релапс кај пациенти со социјално анксиозно растројство. За време на 24 неделната студија за проценка на дози, беше утврдена ефикасноста на 5, 10 и 20 mg есциталопрам.

Опсесивно-компулсивно растројство

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

За време на рандомизираната, двојно слепа клиничка студија, есциталопрам во доза од 20 mg дневно се одвои од плацебо на Y-BOCS вкупниот скор по 12 недели. По 24 недели, во доза од 10 и од 20 mg дневно, есциталопрам се покажаа супериорни во споредба со плацебо.

Превенција на релапс беше демонстрирана со есциталопрам во дози од 10 и 20 mg дневно кај пациентите кои одговорија на терапијата со есциталопрам за време на 16 неделниот open-label период и кои се вклучија во 24 неделниот, рандомизиран, двојно слепа, плацебо контролиран период.

5.2 Фармакокинетика

Апсорбција

Апсорбцијата е скоро целосна и не зависи од внесот на храна. Просечно време за постигнување на максимална концентрација (просечно T_{max}) е 4 часа по повеќекратно дозирање. Како што е случај и со рацемскиот циталопрам, се смета дека апсолутната биорасположивост на есциталопрамот изнесува околу 80%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција ($V_{d\beta}/F$) по орална администрација изнесува околу 12 до 26 l/kg. Врзувањето со плазма протеините е помало од 80% за есциталопрам и неговите главни метаболити.

Биотрансформација

Есциталопрамот се метаболизира во црниот дроб до деметилрани и дидеметилрани метаболити. И двата се фармаколошки активни. Алтернативно, азотот може да оксидира и да формира N-оксиден метаболит. И супстанциијата родител и метаболитите делумно се елиминираат во облик на глукурониди. По повеќекратно дозирање, просечните концентрации на деметил и дидеметил метаболитите вообичаено изнесуваат околу 28–31% и <5%, соодветно, од концентрацијата на есциталопрам.

Биотрансформацијата на есциталопрам до деметилран метаболит е посредувана главно од CYP2C19. Можен е и помал придонес од страна на ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминација

Полу-животот на елиминација ($t_{1/2\beta}$) по повеќекратно дозирање изнесува околу 30 часа, а оралниот плазма клиренс (Cl_{oral}) е околу 0.6 l/min. Главните метаболити имаат сигнификантно подолг полу-живот. Се смета дека есциталопрам и неговите главни метаболити се елиминираат преку хепаталните (метаболни) и реналните патишта, при што поголемиот дел од дозата се елиминира во облик на метаболити преку урината.

Постои линеарна фармакокинетика. Рамнотежни нивоа во плазмата се постигнуваат за околу една недела. Просечните рамнотежни концентрации од 50 nmol/l (се протегаат од 20 до 125 nmol/l) се постигнуваат со дневна доза од 10 mg.

Постари пациенти (> 65 години)

Се смета дека есциталопрам побавно се елиминира кај постари пациенти во споредба со помлади пациенти. Системското изложување (AUC) е околу 50 % повисока кај постарите во споредба со млади здрави волонтери (видете во точка 4.2).

Намалена хепатална функција

Кај пациентите со благо до умерено нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh критериум A и B), полу-животот на есциталопрам беше околу два пати подолг и изложувањето беше околу 60% повисоко отколку кај субјектите со нормална функција на црниот дроб (видете во точка 4.2).

Намалена ренална функција

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

При рацемскиот циталопрам, беа забележани подолг полу-живот и минорно зголемување во изложеноста кај пациенти со намалена функција на бубрезите (CLcr 10–53 ml/min). Концентрацијата на метаболитите во плазмата не беа проучувани, но може да бидат зголемени (видете во точка 4.2).

Полиморфизам

Беше забележано дека слабите метаболизирачи во однос на CYP2C19 имаа два пати повисока концентрација на есциталопрам во плазмата во споредба со брзите метаболизирачи. Не беше забележана сигнификантна промена во изложеноста кај слабите метаболизирачи во однос на CYP2D6 (видете во точка 4.2).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Не се изведени сите класични предклинички студии со есциталопрам, бидејќи поврзаните токсикинетски и токсиколошки студии со есциталопрам и циталопрам кои беа изведени кај стаорци покажаа сличен профил. Според тоа, целата информација за циталопрам се однесува и за есциталопрам.

За време на компаративните токсиколошки студии изведени кај стаорци, есциталопрам и циталопрам предизвикаа кардијална токсичност, вклучувајќи конгестивна срцева слабост, по третман од неколку недели во дози кои предизвикуваат општа токсичност. Се смета дека кардиотоксичноста е повеќе во врска со максималните концентрации во плазмата отколку со системското изложување (AUC).

Максималните концентрации во плазмата при нивото без ефект ги надминуваа (8 пати) оние постигнати при клиничката употреба, додека AUC за есциталопрам беше само 3 до 4 пати повисоко од изложеноста при клиничка употреба. Вредностите на AUC за S-енантиомерот на циталопрам беа од 6 до 7 пати повисоки отколку изложеноста при клиничка употреба. Овие наоди најверојатно се поврзани со прекумерното влијание врз биогените амини, односно секундарно на примарните фармаколошки ефекти, што води до хемодинамски ефекти (редукција на коронарниот тек) и исхемија. Сепак, точниот механизам за појава на кардиотоксичност кај стаорци, не е јасен. Клиничкото искуство со циталопрам и искуството од клиничките студии со есциталопрам, не покажуваат дека овие наоди имаат клиничка корелација.

По долготрајна терапија со есциталопрам и циталопрам кај стаорци, беше забележана зголемена содржина на фосфолипиди во некои ткива, на пример во белите дробови, епидидимидите и црниот дроб. Беа забележани наоди во епидидимидите и црниот дроб при изложувања слични како оние кај мажите. Ефектот е реверзибилен по престанок на терапијата. Во врска со многу катјонски амфифилни лекови, кај животните беше забележана акумулација на фосфолипиди (фосфолипидоза). Не е познато дали овој феномен е значаен за мажите.

За време на студијата за развој на токсичност кај стаорци, беа забележани ембриотоксични ефекти (намалена фетална тежина и реверзибилно одложување на осификацијата) при изложувања во однос на AUC поголеми од изложувањата постигнати за време на клиничката употреба. Не беше забележана зголемена фреквенција на појава на малформации. Пре- и пост-наталната студија покажа намалена стапка на преживување за време на периодот на лактација при изложувања во однос на AUC поголеми од изложувањата постигнати за време на клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

SmPCPIL035434/2	20.12.2012 – Updated: 20.12.2012	Page 13 of 15
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Лактоза монохидрат
Кросповидон
Повидон
Микрокристална целулоза
Прежелатинизиран пченкарен скроб
Магнезиум стеарат

Филм-обвивка:

Хипромелоза
Титаниум диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол
Триацетин

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликабилно.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер пакувања (OPA/Al/PVC фолија – Al фолија):28 филм-обложени таблети, во кутија.
Блистер пакувања (OPA/Al/PVC фолија – Al фолија):30 филм-обложени таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

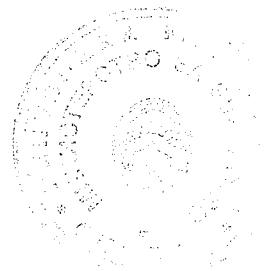
КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Елиџа филм-обложени таблети 28x5 mg: 15-10483/09
Елиџа филм-обложени таблети 28x10 mg: 15-10484/09
Елиџа филм-обложени таблети 28x20 mg: 15-10485/09

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK



Трговско друштво **КРКА-ФАРМА**
заступанье **ДООЕЛ** увоз-извоз
Скопје