

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ZEPIRA/ЗЕПИРА 5 mg филм-обложени таблети
ZEPIRA/ЗЕПИРА 10 mg филм-обложени таблети
ZEPIRA/ЗЕПИРА 15 mg филм-обложени таблети
ZEPIRA/ЗЕПИРА 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

ЗЕПИРА 5 mg филм-обложени таблети
Една филм-обложена таблета содржи 5 mg есциталограм (во форма на оксалат).
ЗЕПИРА 10 mg филм-обложени таблети
Една филм-обложена таблета содржи 10 mg есциталограм (во форма на оксалат).
ЗЕПИРА 15 mg филм-обложени таблети
Една филм-обложена таблета содржи 15 mg есциталограм (во форма на оксалат).
ЗЕПИРА 20 mg филм-обложени таблети
Една филм-обложена таблета содржи 20 mg есциталограм (во форма на оксалат).

За целосена листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Филм-обложени таблети

Земира 5 mg: бели до белузлави, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака „F“ на едната страна и „53“ на другата страна од таблетата.

Земира 10 mg: бели до белузлави, овални, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака „F“ на едната страна и „54“ на другата страна од таблетата, со изразена вдлабнатина меѓу броевите „5“ и „4“.

Земира 15 mg: бели до белузлави, овални, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака „F“ на едната страна и „55“ на другата страна од таблетата, со изразена вдлабнатина меѓу броевите „5“ и „5“.

Земира 20 mg: бели до белузлави, овални, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака „F“ на едната страна и „56“ на другата страна од таблетата, со изразена вдлабнатина меѓу броевите „5“ и „6“.



4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на големи депресивни епизоди.

Терапија на панични растројства со или без агорафобија.

Терапија на социјално анксиозно растројство (социјална фобија).

Терапија на генерализирано анксиозно растројство.

Терапија на опсесивно-компулзивно растројство.

4.2 Дозирање и начин на примена

Безбедноста на дневни дози над 20 mg не е докажана.

Есциталопрам се аплицира како единечна дневна доза којашто може да се земе со или без храна.

Големи депресивни епизоди

Вообичаена доза е 10 mg еднаш на ден. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg на ден.

Обично се потребни од 2 до 4 недели за да се постигне антидепресивен одговор.

Кога симптомите ќе се повлечат, терапијата треба да продолжи уште најмалку 6 месеци за консолидација на терапевтскиот одговор.

Панични растројства со или без агорафобија

Иницијалната доза од 5 mg дневно се препорачува во првата недела, а потоа дозата се зголемува на 10 mg дневно. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg на ден.

Максимална ефикасност се постигнува по 3 месеци. Терапијата трае неколку месеци.

Социјално анксиозно растројство

Вообичаена доза е 10 mg еднаш на ден. Обично се потребни од 2 до 4 недели за да дојде до повлекување на симптомите. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може последователно да се намалува до 5 mg на ден или да се зголемува до максимално 20 mg на ден.

Социјалното анксиозно растројство е заболување со хроничен карактер и се препорачува терапијата да трае 12 недели за да се постигне соодветниот одговор.

Долготрајната терапија била проучувана во тек на 6 месеци кај индивидуи кои покажале одговор на терапијата. Должината на терапијата треба да се разгледува индивидуално за превенција на повторно враќање на болеста. Бенефицијата од терапијата треба да се реевалвира во редовни интервали.

Социјалното анксиозно растројство е специфично растројство со добро дефинирана дијагностичка терминологија и не треба да се меша со изразена плашливост/срамежливост. Фармакотерапија е индицирана само кога растројството значително се одразува на професионалните и на социјалните активности.

Местото на оваа терапија, споредено со когнитивната бихејвиорална терапија, не е проценето. Фармакотерапијата е само дел од целокупната терапевтска стратегија.



Генерализирано анксиозно растројство

Иницијална доза е 10 mg еднаш на ден. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg на ден.

Долготрајната терапија била проучувана во тек на 6 месеци кај пациенти кои примале 20 mg есциталопрам на ден. Бенефицијата од терапијата и од дозата треба да се реевалвира во редовни интервали (видете го делот 5.1).

Опсесивно-компулзивно растројство

Иницијална доза е 10 mg еднаш на ден. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg на ден.

Бидејќи опсесивно-компулзивното растројство е хронично заболување, пациентите треба да се лекуваат доволно долго за да дојде до повлекување на симптомите.

Бенефицијата од терапијата и од дозата треба да се реевалвира во редовни интервали (видете го делот 5.1).

Постари пациенти (> 65 години)

Почетна доза е 5 mg еднаш дневно. Зависно од индивидуалниот одговор на терапијата, дозата може да се зголемува до 10 mg дневно (видете го делот 5.2).

Ефикасноста на есциталопрам за лекување социјално анксиозно растројство не е испитана кај постари пациенти.

Деца и адолесценти (< 18 години)

Есциталопрам не треба да се користи за лекување деца и адолесценти под 18-годишна возраст (видете го делот 4.4).

Намалена бубрежна функција

Кај пациенти со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција не е потребно приспособување на дозата. Претпазливост е потребна кај пациенти со сериозна бубрежна инсуфициенција (CL_{CR} помалку од 30 ml/мин.) (видете го делот 5.2).

Намалена хепатална функција

Иницијална доза од 5 mg дневно во тек на првите 2 недели од лекувањето се препорачува кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 10 mg на ден. Претпазливост и титрирање на дозата со исклучително внимание се препорачува кај пациенти со сериозна хепатална инсуфициенција (видете го делот 5.2).

Слаба активност на CYP2C19

За пациенти за кои е познато дека имаат CYP2C19 со слаба активност, иницијална доза од 5 mg дневно се препорачува во првите 2 недели од лекувањето. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 10 mg на ден (видете го делот 5.2).

Симптоми при прекинување на терапијата

Наглото прекинување на терапијата треба да се избегнува. При прекинување на лекувањето со есциталопрам, дозата треба постепено да се намалува одреден период, најмалку 1 до 2 недели, со цел намалување на ризикот од појава на симптоми на прекин на терапијата (видете го делот 4.4 и делот 4.8).

Ако по намалувањето на дозата или по прекилот на лекувањето се појават нетолерабилни симптоми, треба да се продолжи дозирањето со претходно препишаната доза. Понатаму, докторот може да продолжи со намалување на дозата, но со помала стапка.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на есциталопрам или на која било помошна состојка на лекот, наведени во делот 6.1.

Истовремената терапија со неселективни ирверзибилни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) е контраиндицирана поради ризик од серотонински синдром со агитација, тремор, хипертермија итн. (видете го делот 4.5).

Комбинирањето на есциталопрам со реверзибилни инхибитори МАО-А (на пр. моклобемид) или со реверзибилниот неселективен МАО-инхибитор линезолид е контраиндицирано поради ризик од појава на серотонински синдром (видете го делот 4.5).

Есциталопрам е контраиндициран кај пациенти со стекнат или со вроден продолжен QT-интервал (синдром на долг QT-интервал).

Употребата на есциталопрам заедно со лекови за коишто се знае дека го продолжуваат QT-интервалот е контраиндицирана (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Долунаведените предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат на терапевтската група ССРИ (селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот).

Употреба кај деца и кај адолесценти (< 18 години)

Есциталопрам не треба да се користи за лекување деца и адолесценти под 18-годишна возраст. Однесувања поврзани со самоубиство (обид за самоубиство и самоубиствени мисли) и со непријателство (предоминантно агресија, спротивставување и гнев) биле почесто забележани, во клиничките испитувања, кај деца и кај адолесценти лекувани со антидепресиви, споредено со група третирана со плацебо.

Ако врз основа на клиничката потреба е донесена одлука за лекување, пациентот треба внимателно да се контролира заради евентуална појава на самоубиствени симптоми. Нема доволно податоци, долготрајни, за безбедноста на лекот во однос на растот, созревањето, когнитивниот и бихејвиоралниот развој.

Парадоксална анксиозност

Некои пациенти со панично растројство може да почувствуваат зголемување на анксиозноста во почетокот на лекувањето со антидепресиви. Оваа парадоксална реакција обично се намалува по 2 недели, при продолжување со терапијата. Се препорачува помала почетна доза за да се намали опасноста од појава на овој анксиоген ефект (видете го делот 4.2).



Напади

Терапијата треба да се прекине кај секој пациент кај којшто ќе се појави напад или ако има зголемување на фреквенцијата на напади (кај пациенти со претходна дијагноза на епилепсија). Терапијата со ССРИ треба да се избегнува кај пациентите со нестабилна (неконтролирана) епилепсија, а, исто така, и пациентите со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат.

Манија

Терапијата со ССРИ треба да се дава со претпазливост кај пациентите со претходна историја на манија/хипоманија и треба да се прекине ако пациентот влегол во манична фаза.

Дијабетес

Кај пациентите со дијабетес лекувањето со ССРИ може да се одрази на контролата на гликемијата (хипогликемија или хипергликемија). Треба да се приспособи дозата на инсулинот и/или на оралните хипогликемици.

Самоубиство/самоубиствени мисли или клиничко влошување

Депресијата е придружена со зголемен ризик од појава на самоубиствени мисли, мисли за самоповредување и за самоубиство. Овој ризик постои сè додека не настане значителна ремисија на болеста. Бидејќи подобрувањето може да не се појави во првите неколку недели, или подолго, од започнувањето на терапијата, пациентите треба да се следат сè додека не настане значително подобрување. Генерално, клиничкото искуство покажува дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во почетните стадиуми на оздравувањето.

Другите психијатриски состојби за кои е препишан есциталопрам, исто така, може да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на однесувања поврзани со самоубиство. Овие состојби може да бидат истовремено присутни со големите депресивни растројства.

Истите мерки на претпазливост важат и за овие пациенти.

Познато е дека пациентите со претходна историја на однесувања поврзани со самоубиство или пациентите кои имале самоубиствени идеи пред да започнат со терапијата се изложени на поголем ризик од самоубиствени мисли или обиди и треба внимателно да се следат во текот на лекувањето.

Метаанализата на плацебо контролирани клинички испитувања со антидепресиви, кај возрасни пациенти со психијатриски растројства, покажува поголем ризик од самоубиствено однесување кај пациенти под 25-годишна возраст кои примале антидепресиви, споредено со пациентите кои примале плацебо. Се препорачува постојано контролирање на сите пациенти (особено на оние со поголем ризик) во текот на терапијата и при промена на дозата.

Пациентите (како и луѓето кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени за потребата од контролирање, особено за можното клиничко влошување, самоубиствено однесување, самоубиствени мисли, необични промени во однесувањето и треба веднаш да се обратат на доктор при појава на некој од наведените симптоми.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на ССРИ/СНРИ била поврзана со развој на акатизија карактеризирана со субјективен непријатен или загрижувачки немир и потреба од почесто движење придружена со неможност за мирно седење или за стојење. Веројатноста за појава на



овој немир е поголема во првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите кои ги имаат овие симптоми покачувањето на дозата може да биде штетно.

Хипонатремија

Хипонатремија, поради несоодветна секреција на АДХ, поретко е пријавена при употреба на ССРИ и, генерално, се повлекува при прекин на терапијата. Претпазливост е потребна кај ризични групи пациенти, како што се постари пациенти, пациенти со цироза или пациенти кои истовремено примаат и друга терапија за којашто се знае дека доведува до хипонатремија.

Хеморагија

Постојат пријави за абнормални кожни крвавења, како екхимози и пурпура, при земање ССРИ. Потребна е претпазливост кај пациентите кои примаат ССРИ, особено ако истовремено употребуваат и орални антикоагуланси, лекови кои влијаат на функцијата на тромбоцитите (атипични антипсихотици, фенотијазини, трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина, НСАИЛ, тиклопидин, дипиридамол), како и кај пациентите кои имаат склоност кон крвавење.

ССРИ/СНРИ може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (видете ги деловите 4.6, 4.8).

ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

Постои ограничено искуство за истовремена примена на ССРИ и ЕКТ и затоа во овој случај е потребна претпазливост.

Серотонински синдром

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

Ретко бил пријавен серотонински синдром и кај пациенти кои земале ССРИ истовремено со лекови со серотонергично дејство. Комбинацијата на симптоми како агитација, тремор, миоклонус и хипертермија може да укажува на појава на оваа состојба. Во тој случај потребно е веднаш да се прекине терапијата со ССРИ и со лековите со серотонергично дејство и веднаш да се започне со симптоматска терапија.

Кантарион

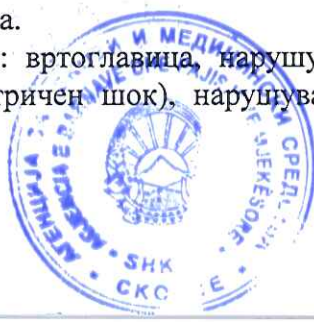
Истовремената употреба на ССРИ и на хербални лекови што содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденца за несакани дејства (видете го делот 4.5).

Симптоми при прекинување на терапијата

Симптомите кои се појавуваат при прекин на терапијата се чести, особено ако прекинувањето е нагло (видете го делот 4.8). Во клиничките испитувања, несакани појави при прекинување на терапијата се појавиле кај 25 % од пациентите кои примале есциталопрам и кај 15 % од пациентите кои примале плацебо.

Ризикот од појава на овие симптоми може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го времетраењето на терапијата и висината на дозата во тек на терапијата, како и стапката на намалување на дозата.

Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија и чувство на електричен шок), нарушување на спиењето (инсомнија и



интензивни сонови), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност, визуелни нарушувања. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени, но кај некои пациенти може да бидат и сериозни по интензитет.

Обично се појавуваат во првите неколку денови од прекинувањето на терапијата, но многу ретко се појавуваат и кај пациенти кои ненамерно пропуштиле доза.

Генерално, овие симптоми се самоограничувачки и обично се повлекуваат во тек на 2 недели, иако кај некои индивидуи може да траат и подолго (2 – 3 месеци или подолго). Затоа се препорачува дозата постепено да се намалува во период од неколку недели или месеци, според потребата на пациентот (видете го делот „Симптоми при прекинување на терапијата“, во делот 4.2).

Коронарна срцева болест

Поради ограничено клиничко искуство, потребна е претпазливост при давање на овој лек на пациенти со коронарна болест на срцето (видете го делот 5.3).

Продолжување на QT-интервалот

Се покажало дека есциталопрамот предизвикува дозозависно продолжување на QT-интервалот. Случаи на продлжен QT-интервал и вентрикуларна аритмија, вклучувајќи *torsade de pointes*, се пријавени за време на постмаркетиншкиот период, претежно кај пациенти од женски пол, со хипокалемија или со постојно продолжување на QT-интервалот или со други срцеви заболувања (видете ги деловите 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Потребна е претпазливост кај пациентите со значајна брадикардија; кај пациентите со неодамнешен акутен миокарден инфаркт или со некомпензирана срцева слабост.

Електролитните нарушувања како што се хипокалемија и хипомагнезимија го зголемуваат ризикот од малигни аритмии и треба да се коригираат пред да започне лекувањето со есциталопрам.

Ако се лекуваат пациенти со стабилна срцева болест, треба да се направи ЕКГ-преглед пред да се започне терапијата со есциталопрам.

Ако се појават знаци на срцева аритмија за време на терапијата со есциталопрам, лекувањето веднаш треба да се прекине и да се направи ЕКГ.

Глауком со тесен агол

ССРИ, вклучително и есциталопрам, може да предизвикаат мидријаза. Овој мидријатичен ефект може да го намали аголот на окото, што резултира со зголемување на интраокуларниот притисок и со појава на глауком со тесен агол, особено кај пациентите кои имаат склоност кон ваква појава. Поради тоа, есциталопрамот треба да се користи со претпазливост кај пациентите кои имаат глауком со тесен агол или позитивна анамнеза за глауком.

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (ССРИ) и инхибиторите на повторното преземање на серотонин-норепинефринот (СНРИ) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете го делот 4.8). Имало извештаи за долготрајна сексуална дисфункција, при што симптомите продолжиле и покрај прекинувањето на терапијата со ССРИ и со СНРИ.



Зепира содржи натриум.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во 1 таблета, и затоа може да се каже дека всушност е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Фармакодинамски интеракции

Контраиндицирани комбинации

Иререверзибилни неселективни МАОИ

Пријавени се случаи на сериозни реакции кај пациентите кои примале ССРИ во комбинација со неселективни иререверзибилни МАОИ и кај пациентите кои во скоро време ја прекинале терапијата со ССРИ и почнале терапија со МАОИ (видете го делот 4.3). Во некои случаи пациентот развил и серотонински синдром (видете го делот 4.8). Есциталопрам е контраиндициран во комбинација со неселективни иререверзибилни МАОИ. Терапијата со есциталопрам може да започне 14 дена по прекинувањето на иререверзибилниот МАОИ. Најмалку 7 дена треба да поминат од прекинот на терапијата со есциталопрам пред да се започне со неселективен иререверзибилен МАОИ.

Реверзибилен селективен инхибитор на МАО-А (моклубемид)

Поради ризикот од серотонински синдром, комбинација на есциталопрам со инхибиторот МАО-А, како моклубемид, е контраиндицирана (видете го делот 4.3). Ако комбинацијата е неопходна, треба да се започне со минималната препорачана доза и неопходно е клиничко мониторирање.

Реверзибилен неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

Антибиотикот линезолид е неселективен МАО-инхибитор и не треба да се дава на пациенти кои примаат есциталопрам. Ако комбинацијата е неопходна, треба да се започне со минималната препорачана доза и неопходно е клиничко мониторирање.

Иререверзибилен селективен инхибитор МАО-Б (селегилин)

Во комбинација со селегилин (иререверзибилен селективен инхибитор МАО-Б) потребна е претпазливост поради ризик од појава на серотонински синдром. Селегилин во доза до 10 mg/ден бил безбедно комбиниран со циталопрам.

Продолжување на QT-интервалот

Не се спроведени фармакокинетски и фармакодинамски студии за есциталопрам во комбинација со други лекови што го продолжуваат QT-интервалот. Адитивниот ефект на есциталопрам и на овие медицински производи не може да се исклучи. Затоа, истовремената употреба на есциталопрам со медицински производи што го продолжуваат QT-интервалот, како што се антиаритмици од класа IA и III, антипсихотици (на пр. деривати на фенотијазин, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, одредени антиминокроби агенси (на пр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярични лекови – особено халофантрин), одредени антихистаминици (на пр. астемизол, мизоластин), е контраиндицирана.

Комбинации за кои е потребна претпазливост при употреба

Серотонергични лекови



Истовремената примена со серотонергични лекови (трамадол, суматриптан и други триптани) може да доведе до серотонински синдром.

Лекови што го намалуваат прагот за појава на конвулзии

ССРИ можат да го намалат прагот за појава на конвулзии. Потребна е претпазливост при истовремена примена на други лекови што можат да го намалат прагот за појава на конвулзии (на пр. антидепресиви – трициклични антидепресиви, ССРИ; невролептици – фенотијазини, тиоксантени, битурофенони; мефлокин, бупропион и трамадол).

Литиум, триптофан

Постојат пријави на зголемено дејство кога ССРИ биле давани заедно со литиум или со триптофан и затоа е потребна претпазливост при истовремената употреба на овие лекови со ССРИ.

Кантарион

Истовремената употреба на ССРИ со хербални лекови коишто содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденца за несакани дејства (видете го делот 4.4).

Хеморагија

Антикоагулантното дејство може да биде засегнато кога есциталограм се комбинира со орални антикоагуланси. Пациентите кои примаат орална антикоагулантна терапија треба внимателно да ја проверуваат коагулацијата кога почнуваат или кога престануваат да земаат есциталограм (видете го делот 4.4). Истовремената употреба со нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) може да ја зголеми склоноста кон крвање (видете го делот 4.4).

Алкохол

Не се очекува појава на фармакодинамски или на фармакокинетски интеракции при истовремена употреба на есциталограм со алкохол. Како и при употреба на други психотропни лекови, оваа комбинација не се препорачува.

Лекови што предизвикуваат хипокалемија/хипомагнезимија

Потребна е претпазливост при истовремена употреба на лекови што предизвикуваат хипокалемија/хипомагнезимија бидејќи овие состојби го зголемуваат ризикот од појава на малигни аритмии (видете го делот 4.4).

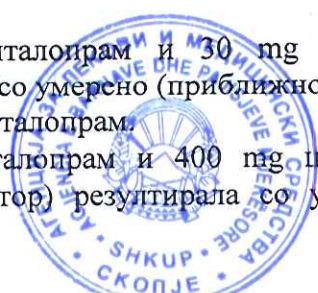
Фармакокинетски интеракции

Влијание на другите лекови врз фармакокинетиката на есциталограм

Метаболизмот на есциталограм е главно посредуван од CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 може да придонесуваат во метаболизмот, но во помал степен. Метаболизмот на главниот метаболит S-DCT (деметиран есциталограм) делумно е катализиран од CYP2D6.

Истовремената употреба на есциталограм и 30 mg омепразол, еднаш дневно, (CYP2C19-инхибитор) резултирала со умерено (приближно 50 %) зголемување на плазматските концентрации на есциталограм.

Истовремената употреба на есциталограм и 400 mg циметидин, двапати дневно, (умерено силен ензимски инхибитор) резултирала со умерено (приближно 70 %)



зголемување на плазматските концентрации на есциталопрам. Потребна е претпазливост при истовремена употреба на есциталопрам во комбинација со циметидин. Може да биде потребно приспособување на дозата.

Значи, потребна е претпазливост при истовремена примена со CYP2C19-инхибитори (на пр. омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или со циметидин. Може да биде потребна редукција на дозата на есциталопрам, базирана на следењето на несаканите дејства при истовремена примена.

Влијание на есциталопрам врз фармакокинетиката на другите лекови

Есциталопрам е инхибитор на ензимот CYP2D6. Претпазливост се препорачува кога есциталопрам се употребува заедно со: лекови што главно се метаболизираат преку овој ензим и имаат тесен терапевтски индекс, како на пр. флекаинид, пропafenон, метопролол (кога се користи при срцева слабост); некои лекови кои дејствуваат на ЦНС, кои се метаболизираат преку CYP2D6, на пр. антидепресиви како дезипрамин, кломипрамин, нортриптилин или антипсихотици како рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да биде потребно приспособување на дозата.

Истовремената употреба со дезипрамин или со метопролол резултирала, во двата случаја, со двојно зголемување на плазматската концентрација на овие два CYP2D6-супстрата.

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

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Има само ограничени клинички податоци за изложени бремености на есциталопрам.

Студиите на животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3).

Зепира не треба да се користи за време на бременоста, освен ако е неопходно и само по внимателно разгледување на односот ризик – корист.

Податоците од опсервациони студии укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2-пати) за постпартална хеморагија по експозиција на ССРИ/СНРИ во текот на последниот месец од бременоста (видете ги деловите 4.4, 4.8).

Новороденчињата треба внимателно да се следат ако мајката употребувала есциталопрам во доцната бременост, особено во 3. триместар. Треба да се избегнува нагло прекинување на земањето на лекот во бременоста.

Следните симптоми може да се појават кај новороденчиња чии мајки користеле ССРИ/СНРИ во доцната бременост: респираторен дистрес, цијаноза, апнеја, грчеви, нестабилна телесна температура, тешкотии при хранењето, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, нервоза, иритабилност, летаргија, постојано плачење, сомноленија и тешкотии со спиењето. Овие симптоми може да бидат резултат на серотонергичното дејство или симптоми на прекинување на терапијата. Во поголем број случаи, компликациите започнуваат веднаш или набрзо (< 24 часа) по породувањето.

Епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на ССРИ во бременоста,

особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од појава на перзистентна белодробна хипертензија кај новороденчето (ПБХН). Утврдениот ризик е околу 5 случаи на 1 000 бремености. Во општата популација се случуваат 1 до 2 случаи на ПБХН на 1 000 бремености.

Доење

Се очекува есциталограм да се излачува во мајчиното млеко и затоа доењето не се препорачува за време на терапијата.

Плодност

Податоците од животните покажале дека циталограмот може да влијае на квалитетот на спермата (видете го делот 5.3). Ограничени податоци за изложеност на некои ССРИ кај мажи укажуваат дека ефектот врз квалитетот на спермата е реверзибилен. Трајна промена на плодноста кај човекот досега не е забележана.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Иако есциталограм не покажал влијание на интелектуалната или на психомоторната функција, секој психоактивен лек може да дејствува на расудувањето или на способностите. Пациентите треба да бидат предупредени за потенцијалниот ризик од влијанието на лекот врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се најчести во првата или во втората недела по започнување на терапијата и обично интензитетот им се намалува понатаму, во тек на терапијата.

Табеларен приказ на можните несакани дејства

Несаканите дејства за коишто се знае дека се појавуваат при употреба на ССРИ, а, исто така, пријавени и за есциталограм, од плацебо контролирани клинички студии или постмаркетиншки спонтани пријави, се наведени подолу по органски системи и по фреквенција.

Фреквенциите на појавување на несаканите дејства се утврдени во клиничките студии, не е направена корекција на податоците во однос на плацебото.

Фреквенциите на појавување на несаканите дејства се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не многу чести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), многу ретки ($< 1/10\,000$) или со непозната фреквенција на појавување (не може да биде пресметана од достапните податоци).

	Многу чести	Чести	Не многу чести	Ретки	Непозната фреквенција
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем					тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем				анафилактич на реакција	
Нарушувања на ендокриниот систем					несоодветна секреција на



					АДХ
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната		намален апетит, зголемен апетит, зголемена телесна тежина	намалена телесна тежина		хипонатремија, анорексија ¹
Психијатриски нарушувања		анксиозност, немир, абнормални соништа, намалено либидо, жени: аноргазмија	бруксизам, агитација, нервоза, паничен напад, конфузна состојба	агресивност, деперсонализација, халуцинации	манија, самоубиствени идеи, самоубиствено однесување ²
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	инсомнија, сомноленција, вртоглавица, парестезија, тремор	нарушувања на вкусот, нарушувања на спиењето, синкопа	серотонински и синдром	дискинезија, нарушувања во движењето, конвулзии, психомоторен немир/ акатизија ¹
Нарушувања на очите			мидријаза, нарушувања на видот		
Нарушувања на увото и на лавиринтот			тинитус		
Нарушувања на срцето			тахикардија	брадикардија	пролонгација на QT-интервалот во електрокардиограм, вентрикуларна аритмија, вклучувајќи и torsade de pointes
Васкуларни нарушувања					ортостатска хипотензија
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања		синуситис, просевање	епистаксис		
Гастроинтестинални нарушувања	гадење	пролив, констипација, повраќање, сува уста	гастроинтестинална хеморагија (вклучувајќи ректална хеморагија)		
Нарушувања на хепатобилијарниот систем					хепатитис, абнормалности на резултатите од хепаталните



					функционални тестови
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		зголемено потење	уртикарија, алопеција, исип, пруритус		екхимоза, ангиоедем
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на конективните ткива		артралгија, мијалгија			
Нарушувања на бубрезите и на уринарните патишта					уринарна ретенција
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите		мажи: нарушувања на ејакулацијата, импотенција	жени: метрорагија, менорагија		постпартална хеморагија* галактореја мажи: пријапизам
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација		замор, пирексија	едем		

¹ Овие несакани дејства се пријавени за терапевтската група ССРИ.

² Случаи на самоубиствени идеи и на самоубиствено однесување се пријавени за време на терапијата со есциталопрам или набрзо по прекинот на терапијата (видете го делот 4.4).

* Ова несакано дејство е пријавено за терапевтската група ССРИ/СНРИ (видете ги деловите 4.4, 4.6).

Несакани дејства пријавени за терапевтската група ССРИ се: психомоторен замор/акатизија (видете го делот 4.4) и анорексија.

Пролонгација на QT-интервалот

Случаи на пролонгација на QT-интервалот и на вентрикуларна аритмија, вклучувајќи и torsade de pointes, се пријавени во постмаркетиншкиот период, првенствено кај пациенти од женски пол, со хипокалемија или со претходно дијагностицирана пролонгација на QT-интервалот или со хронично срцево заболување. Не е потврдена причинската поврзаност.

Класни ефекти

Епидемиолошките студии спроведени кај пациенти на возраст од 50 години и постари покажуваат зголемен ризик од фрактури на коските кај пациентите кои примаат ССРИ и ТЦА. Механизмот на појавата на овој ризик е непознат.

Симптоми при прекинување на терапијата

Прекинувањето на терапијата со ССРИ/СНРИ (особено ако нагло се прекине терапијата) често доведува до појава на апстиненцијални симптоми. Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија и чувство на електричен шок), нарушување на спиењето (инсомнија и интензивни сонови), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка,

дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност, визуелни нарушувања. Генерално овие симптоми се лесни до умерени и ограничувачки, но кај некои пациенти може да бидат и сериозни по интензитет и/или подолго да траат. Затоа, ако терапијата со есциталопрам треба да се прекине, се препорачува постепено намалување на дозата во подолг период, според потребата на пациентот (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Токсичност

Клиничките податоци за предозирање со есциталопрам се ограничени и во повеќето има предозирање со повеќе лекови истовремено. Во голем број случаи се појавиле лесни симптоми или воопшто не се појавиле симптоми. Фатални случаи на предозирање само со есциталопрам ретко се пријавени, предозирањето е обично со повеќе лекови.

Есциталопрам во доза од 400 до 800 mg бил аплициран како единствен лек, без појава на потешки симптоми.

Симптоми

Симптомите кои се пријавени при предозирање со есциталопрам главно се од: ЦНС (од вртоглавица, тремор, агитација до ретки случаи на серотонински синдром, конвулзии и кома), ГИТ (гадење/повраќање), КВС (хипотензија, тахикардија, пролонгирање на QT-интервалот и аритмија) и од состојби поврзани со рамнотежата на течности и на електролити (хипокалемија, хипонатремија).

Лекување

Не постои специфичен антидот. Воспоставување и одржување на проодност на дишните патишта, соодветна оскигенација и респираторна функција. Може да се земат предвид гастрична лаважа и употреба на активен јаглен. Гастричната лаважа треба да се изврши што е можно побрзо по земањето на лекот. Мониторирање на срцевата работа и на виталните знаци се препорачува истовремено со генералните симптоматски супортивни мерки.

ЕКГ-мониторинг се советува во случај на предозирање кај пациенти со конгестивна срцева слабост/брадиаритмија, кај пациенти кои користат истовремено лекови што го продолжуваат QT-интервалот или кај пациенти со променет метаболизам, на пр. хепатална инсуфициенција.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства



Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на преземањето на серотонинот.

ATC: N 06 AB 10

Механизам на дејство

Есциталопрам е селективен инхибитор на преземањето на серотонинот (5-HT) со висок афинитет за примарното место на врзување. Се врзува и за алостеричното место на серотонинскиот транспортер, но со 1 000 пати помал афинитет.

Есциталопрам нема или има многу мал афинитет за бројни рецептори како HT_{1A} , 5-HT₂, DA D₁ и D₂-рецептори, α_1 -, α_2 -, β -адреноцептори, хистамински H₁, мускарин-холинергични, бензодијазепински и опиоидни рецептори.

Инхибицијата на 5-HT „риаптејк“ е единствениот веројатен механизам на дејство, објаснувајќи ги фармаколошките и клиничките дејства на есциталопрам.

Фармакодинамски ефекти

Во двојно слепа плацебо контролирана ЕКГ студија кај здрави доброволци, промената од почетната вредност на QTc (Fridericia-корекција) била 4,3 ms (90 % CI: 2,2; 6,4) со доза од 10 mg/ден и 10,7 ms (90 % CI: 8,6; 12,8) при доза од 30 mg/ден која е поголема од максималната препорачана дневна доза (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клиничка ефикасност

Големи депресивни епизоди

Есциталопрамот се докажал како ефикасен за акутна терапија на големи депресивни епизоди во 3 од 4 двојно слепи плацебо контролирани краткотрајни студии (до 8 недели). Во долготрајна студија, превентивна од повторно враќање на болеста, 274 пациенти кои одговорице на 8-неделната отворена терапија со есциталопрам (во доза од 10 или 20 mg/ден) биле рандомизирани да продолжат со есциталопрам со иста доза или со плацебо до 36 недели. Во оваа студија пациентите кои продолжиле да примаат есциталопрам имале значително подолго време пред повторно враќање на болеста за разлика од оние кои продолжиле со плацебо.

Социјално анксиозно растројство

Есциталопрам се докажал како ефикасен за лекување социјално анксиозно растројство во 3 краткотрајни студии (12 недели) и кај оние кај кои покажал одговор, во 6-месечна студија изведена со цел да се спречи повторното враќање на болеста. Во 24-неделна студија за испитување на ефикасноста на различните дози, есциталопрам бил ефикасен во дози од 5 mg, 10 mg и од 20 mg.

Генерализирано анксиозно растројство

Есциталопрам во дози од 10 mg и од 20 mg бил ефикасен во 4 од 4 плацебо контролирани студии.

Од заедничките податоци од 3 студии со сличен дизајн, во кои учествувале 421 пациент третиран со есциталопрам и 419 третиран со плацебо, терапевтски одговор имало кај 47,5 % и кај 28,9 % од пациентите, соодветно, а враќање на болеста имало кај 37,1 % и кај 20,8 %, соодветно. Видлив терапевтски одговор имало уште од првата недела.

Во рандомизирана студија за испитување на одржувањето на ефикасноста со отворен дизајн, есциталопрам ја докажал својата ефикасност во доза од 20 mg на ден од 24-тата до 76-тата недела кај 373 пациенти кај кои имало терапевтски одговор во иницијалните 12 недели од лекувањето.



Опсесивно-компулзивно нарушување

Во рандомизирана двојно слепа клиничка студија, есциталопрам во доза од 20 mg по 12 недели имал подобар Y-BOCS вкупен резултат во споредба со плацебо.

По 24 недели, есциталопрам во дози и од 10 mg и од 20 mg бил поефикасен од плацебо. Превенција од појава на релапс била демонстрирана за 10 mg и за 20 mg есциталопрам кај пациенти кои одговорице на терапијата во 16-неделната отворена фаза и влегле во понатамошната 24-неделна рандомизирана двојно слепа плацебо контролирана студија.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсорпцијата е скоро комплетна и независна од земањето храна (средно време за постигнување максимална концентрација (средно T_{max}) е 4 часа по повеќекратно дозирање. Како и за циталопрам, апсолутната биорасположливост на есциталопрам се очекува да биде околу 80 %.

Дистрибуција

Средениот волумен на дистрибуција ($V_{d,\beta}/F$) по орална апликација е околу 12 до 26 l/kg. Врзувањето за протеините на плазмата е под 80 % за есциталопрам и за неговите главни метаболити.

Биотрансформација

Есциталопрамот се метаболизира во црниот дроб до деметилиран и дидеметилиран метаболит. И двата се фармаколошки активни. Алтернативно, нитрогенот може да биде оксидиран до форма N-оксид метаболит. И главната супстанција и метаболитите делумно се екскретираат како глукурониди. По повеќекратно дозирање, средните концентрации на метаболитите деметил и дидеметил обично изнесуваат 28 – 31 % и < 5 %, од концентрацијата на есциталопрам. Биотрансформацијата на есциталопрам до деметилиран метаболит е примарно посредувана од CYP2C19. Можно е да придонесуваат и ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Полиморфизам

Утврдено е дека метаболитите кои CYP2C19 слабо ги метаболизира имаат двојно поголема концентрација на есциталопрам во однос на оние кои CYP2C19 добро ги метаболизира. Ваква разлика не е забележана кај метаболитите кои CYP2D6 слабо ги метаболизира (видете го делот 4.2).

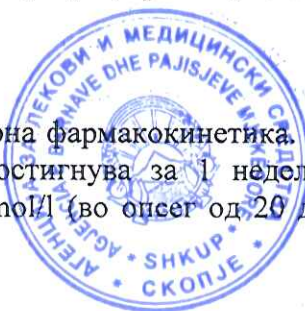
Елиминација

Полувремето на елиминација ($t_{1/2\beta}$) по повеќекратно дозирање е околу 30 часа, а оралниот плазматски клиренс (Cl_{oral}) е околу 0,6 l/мин. Главните метаболити имаат значително подолго полувреме на елиминација.

Се претпоставува дека есциталопрамот и главните метаболити се елиминираат на два начина, и преку хепарот и преку бубрезите, со поголем дел од дозата екскретирана како метаболити во урината.

Линеарност

Есциталопрам има линеарна фармакокинетика. Состојба на рамнотежа (steady state) на плазматското ниво се постигнува за 1 недела. Средна состојба на рамнотежа на концентрацијата од 50 nmol/l (во опсег од 20 до 125 nmol/l) се постигнува со дневна доза од 10 mg.



Постари пациенти (> 65 години)

Елиминацијата е побавна кај постарите пациенти, споредено со младата популација. Системската изложеност (AUC) е за околу 50 % повисока кај постарите, споредено со млади волонтери (видете го делот 4.2).

Намалена хепатална функција

Кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција (Child-Pugh критериум А и Б), полуживотот на есциталограм бил 2 пати подолг и изложеноста била за 60 % повисока отколку кај лица со нормална хепатална функција (видете го делот 4.2).

Намалена бубрежна функција

Кај рацемски раствор од циталограм, подолго полувреме на елиминација и минимално покачување во изложеноста е забележано кај пациенти со намалена бубрежна функција (CL_{CR} 10 – 53 ml/мин.). Плазматските концентрации на метаболитите не се испитувани, но може да бидат покачени (видете го делот 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Не се изведени претклинички студии со есциталограм, бидејќи *bridging* токсикокинетските и токсиколошките студии со есциталограм и циталограм изведени кај стаорци покажале сличен профил. Затоа сите информации за циталограм може да се однесуваат и за есциталограм.

Во компаративни токсиколошки студии кај стаорци, по неколкунеделна примена на токсични дози есциталограм и циталограм се појавила кардијална токсичност, вклучувајќи конгестивна срцева слабост. Кардиотоксичноста повеќе корелира со максималните плазматски концентрации отколку со системската изложеност (AUC). Максималните плазматски концентрации на ниво без токсичен ефект биле повисоки (8 пати) од концентрациите постигнати во клиничка употреба, додека AUC-вредноста за есциталограм била само 3 до 4 пати повисока од постигнатата во клиничка употреба. За циталограм AUC-вредностите за S-енантиомер биле од 6 до 7 пати повисоки од изложеноста постигната во клиничката употреба. Овие пронајдоци се веројатно поврзани со влијанието на биогените амини, односно секундарно на примарниот фармаколошки ефект, резултирајќи со хемодинамски ефекти (редукција во коронарниот проток) и исхемија. Сепак, точниот механизам на кардиотоксичноста кај стаорци не е јасна. Клиничкото искуство со циталограм и искуствата од клиничките студии со есциталограм не индицираат дека овие пронајдоци имаат клиничка важност.

Зголемено количество фосфолипиди е забележано во некои ткива (како на пр. белите дробови, епидидимус, хепар) кај стаорци по долготрајна терапија со есциталограм и со циталограм. Акумулација на фосфолипиди во епидидимусот и во хепарот е забележана при слични изложувања кај луѓе. Ефектот е реверзибилен по прекинување на терапијата. Акумулацијата на фосфолипиди (фосфолипидоза) кај животни е забележана и кај многу катјонски амфифилни лекови. Не се знае дали овој феномен има значителна релевантност за човекот.



Во развојните токсиколошки студии кај стаорци биле забележани ембриотоксични ефекти (намалена фетална тежина и реверзибилно одложување на осификацијата) при повисока AUC од онаа којашто се постигнува при вообичаената клиничка употреба. Не била забележана зголемена зачестеност на малформации. Преднаталните и постнаталните студии покажале намалено преживување во периодот на лактација, при изложување на дози со повисоко AUC од изложеноста во клиничката употреба.

Податоците од студиите направени кај животни укажуваат дека циталопрамот предизвикува намалување на индексот на плодноста и на индексот на забременувања кај жените, намалување на бројот на имплантации и абнормални сперматозоиди при изложување на многу поголеми дози од максималната препорачана доза за човекот. Нема податоци за животните од овој аспект поврзани со есциталопрамот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Таблетно јадро:

- силифицирана микрокристална целулоза;
- кроскармелоза натриум;
- бутилхидрокситолуен;
- бутилхидроксианизол;
- микрокристална целулоза;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- талк;
- магнезиум стеарат.

Филм-обвивка:

- хипромелоза;
- макрогол 400;
- титан диоксид (E 171).

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Три (3) години.

6.4 Посебни мерки за чување

Лекот не бара посебни мерки за чување.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца.

6.5 Опис и содржина на амбалажата

Филм-обложените таблети Зепира се спакувани во PVC/Aclar-Aluminium блистери. Секој блистер содржи 10 таблети.



Кутија содржи 30 филм-обложени таблети (3 блистери) и упатство за корисникот

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки не се потребни. Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2021 г.



