

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 5 mg филм-обложени таблети
- ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 10 mg филм-обложени таблети
- ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 5 mg:

Една филм-обложена таблета содржи 5 mg есциталопрам во форма на оксалат.

ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 10 mg:

Една филм-обложена таблета содржи 10 mg есциталопрам во форма на оксалат.

ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 20 mg:

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg есциталопрам во форма на оксалат.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 5 mg:

Бели, округли филм-обложени таблети.

ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 10 mg:

Бели, овални филм-обложени таблети со разделна линија од едната страна. Таблетите може да се поделат на две еднакви половини.

ЕСЦИТАЛОПРАМ ЛЕК 20 mg:

Бели, округли филм-обложени таблети со вкрстени разделни линии од двете страни. Таблетите може да се поделат на четири еднакви дела.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

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 УПОТРЕБА

Дозирање

Безбедноста на дневни дози повисоки од 20 mg не е докажана.

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 на ден се препорачува во првата недела, а потоа дозата се зголемува на 10 mg на ден. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата додатно може да се зголеми до максимум 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 максимум 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 лица кои манифестирале одговор на терапијата. Должината на терапијата треба да се разгледува индивидуално за превенција од повторно враќање на болеста. Користа од терапијата треба да се ревалуира 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

Почетната доза е 10 mg еднаш на ден. Во зависност од индивидуалниот



одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимум 20 mg на ден.

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

Опсесивно-компулзивно растројство

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

Користа од терапијата и дозата треба да се реevalуира во редовни интервали (видете дел 5.1).

Постари пациенти (> 65 години)

Почетната доза е 5 mg еднаш на ден. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимум 10 mg на ден (видете дел 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 третман на деца и адолесценти под 18-годишна возраст (видете дел 4.4).

Намалена бубрежна функција

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

Намалена хепатална функција

Почетна доза од 5 mg на ден 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 максимум 10 mg на ден. Претпазливост и титрирање на дозата со исклучително внимание се препорачува кај пациенти со сериозна хепатална инсуфициенција (видете дел 5.2).

Слаби метаболизери на CYP2C19

За пациенти за кои е познато дека се слаби метаболизери на CYP2C19, се препорачува почетна доза од 5 mg дневно 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 дел 5.2).

Симптоми при прекинување на терапијата

Нагло 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 дел 4.4 и дел 4.8).

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

Начин на употреба

Есциталопрам се употребува како единечна дневна доза, која може да се земе со или без храна.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на есциталопрам или на која било составна компонента на лекот, наведени во делот 6.1.

Истовремената терапија со неселективни ирверзибилни инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори) е контраиндицирана поради ризик од серотонински синдром со агитација, тремор, хипертермија итн. (видете дел 4.5).

Комбинирањето на есциталопрам со реверзибилни инхибитори на MAO-A (пр. моклобемид) или со реверзибилниот неселективен MAO-инхибитор линезолд е контраиндицирано поради ризик од појава на серотонински синдром (видете дел 4.5).

Есциталопрам е контраиндициран кај пациенти со познат продолжен QT-интервал или синдром на конгенитален продолжен QT-интервал.

Есциталопрам е контраиндициран да се зема истовремено со други лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT-интервалот (видете дел 4.5).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Долунаведените предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат на терапевтската група SSRI (селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, од англ. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Употреба кај деца и кај адолесценти (<18 години)

Есциталопрам не треба да се користи за лекување деца и адолесценти под 18-годишна возраст. Суицидно поврзани однесувања (обид за суицид и суицидни мисли) и непријателство (предоминантно агресија, спротивставување и гнев) биле почесто забележани во клиничките испитувања меѓу деца и адолесценти лекувани со антидепресиви, во споредба со групата третирана со плацебо.

Ако врз основа на клиничката потреба е донесена одлука за лекување, пациентот треба внимателно да се контролира за евентуална појава на суицидни симптоми. Нема доволно податоци од долготрајна употреба 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 пониска почетна доза за да се намали



опасноста од појава на овој анксиоген ефект (видете дел 4.2).

Конвулзии (епилептични напади)

Терапијата со есциталопрам треба да се прекине кај секој пациент кај кој што ќе се појават конвулзии за прв пат, или доколку се зголеми фреквенцијата на нивно јавување (кај пациенти со претходна дијагноза на епилепсија). Терапијата со SSRI треба да се избегнува кај пациенти со нестабилна (неконтролирана) епилепсија. Пациентите со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат.

Манија

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

Дијабетес

Кај пациенти со дијабетес, лекувањето со SSRI може да се одрази на контролата на гликемијата (хипо или хипергликемија). Дозата на инсулинот и/или на оралните хипогликемици треба да се прилагоди.

Суицид/суицидни мисли или клиничко влошување

Депресијата е асоцирана со зголемен ризик од појава на суицидни мисли, мисли за самоповредување и од суициди (суицидно-поврзани настани). Овој ризик постои сè додека не дојде до сигнификантна ремисија на болеста. Бидејќи подобрувањето може да не настапи во првите неколку недели, или подолго, од започнувањето на терапијата, пациентите треба да се следат сè додека не дојде до значително подобрување. Генерално, клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид може да се зголеми во раниот стадиум на опоравувањето.

Другите психијатриски состојби за кои е пропишан есциталопрам, исто така, можат да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на суицидно-поврзани настани. Овие состојби можат 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 суицидно-поврзани настани или пациентите кои имале суицидни идеи пред да започнат со терапија се изложени на поголем ризик од суицидни мисли или обиди за суицид и треба внимателно да се следат во тек на лекувањето.

Мета-анализата на плацебо-контролирани клинички испитувања со антидепресиви, кај возрасни пациенти со психијатриски растројства, покажува поголем ризик од суицидно однесување кај пациенти под 25-годишна возраст кои примале антидепресиви во однос на пациенти кои примале плацебо.

Се препорачува внимателна контрола на сите пациенти, а посебно на оние со поголем ризик, во тек на терапијата, посебно на почетокот и при промена на дозата.

Пациентите (како и луѓето кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени за потребата од контролирање, особено за клиничко влошување, суицидно однесување, суицидни мисли и невообичаени промени во однесувањето и веднаш да побараат медицинска помош при појава на некој од овие симптоми.



Акатизија/психомоторен немир

Употребата на SSRI/SNRI (инхибитори на повторно превземање на серотонин и норепинефрин, од англ. Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) 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 зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Хипонатриемија

Хипонатриемија, поради несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (ADH), поретко е пријавена при употреба на SSRI 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 која се знае дека доведува до хипонатриемија.

Хеморагија

Постојат пријави за абнормални кожни крвавења, како што се ехимози и пурпура, при земање на SSRI. Потребна е претпазливост кај пациенти кои примаат SSRI, особено ако истовремено употребуваат и орални антикоагуланси, лекови кои влијаат на функцијата на тромбоцитите (пр. атипични антипсихотици, фенотиазини, трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна к-на, НСАИЛ, тиклопидин, дипиридамол), како и кај пациенти кои имаат позната склоност кон крвавење.

SSRI/SNRI можат да го зголемат ризикот за појава на постпартална хеморагија (видете дел 4.6 и 4.8).

ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

Постои ограничено искуство за истовремената примена на SSRI 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.

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

Кантарион

Истовремената употреба на SSRI и на хербални лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденца за несакани дејства (видете дел 4.5).

Симптоми при прекинување на терапијата

Симптомите кои се јавуваат при прекин на терапијата се чести, особено ако прекинувањето е нагло (видете дел 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: замаеност, 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 и 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 лица можат 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 „Симптоми при прекинување на терапијата“, дел 4.2).

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI) / инхибиторите на повторно превземање на серотонин и норепинефрин (SNRI) можат да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете дел 4.8). Пријавени се случаи на долготрајна сексуална дисфункција, каде што симптомите продолжиле и покрај прекилот на терапијата со SSRI/SNRI.

Коронарна срцева болест

Поради ограничено клиничко искуство, потребна е претпазливост кај пациенти со коронарна болест на срцето (видете дел 5.3).

Продолжување на QT-интервалот

Докажано е дека есциталопрам предизвикува дозно-зависно продолжување на QT-интервалот. За време на пост-маркетиншкиот период, пријавени се случаи на продолжување на QT-интервалот и вентрикуларна аритмија, вклучително и torsade de pointes, особено кај пациенти од женски пол, со хипокалиемија или со претходно постоечки продолжен QT-интервал или други срцеви заболувања (видете дел 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Претпазливост е потребна кај пациенти со значајна брадикардија, или кај пациенти со неодамнешен акутен срцев инфаркт или некомпензирана срцева слабост.

Електролитните нарушувања како што се хипокалиемија и хипомагнезимија го зголемуваат ризикот за малигна аритмија и треба да се корегираат пред да се започне лекувањето со есциталопрам.

Доколку се третираат пациенти со стабилна срцева болест, потребно е да се направи ЕКГ пред да се започне лекувањето со есциталопрам.

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

Глауком со затворен агол

SSRI, вклучувајќи го и есциталопрам, може да имаат ефект врз големината на зеницата, што резултира со мидријаза. Овој мидријатичен ефект има потенцијал да го стеснува аголот на окото, што резултира со зголемен интраокуларен притисок и глауком со затворен агол, особено кај пациентите со предиспозиции. Есциталопрам треба внимателно да се користи кај пациенти со историја на глауком или со глауком со затворен агол.

Лекот содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Фармакодинамски интеракции

Контраиндицирани комбинации:

Иререверзибилни неселективни MAOI

Пријавени се случаи на сериозни реакции кај пациенти кои примале SSRI во комбинација со неселективни иререверзибилни MAOI и кај пациенти кои во скоро време ја прекинале терапијата со SSRI и почнале терапија со MAOI (видете дел 4.3). Во некои случаи пациентот развил и серотонински синдром (видете дел 4.8).

Есциталопрам е контраиндициран во комбинација со неселективни иререверзибилни MAOI. Терапијата со есциталопрам може да започне 14 дена по прекинувањето на третманот со иререверзибилниот MAOI. Најмалку 7 дена треба да поминат од прекилот на терапијата со есциталопрам пред да се започне со неселективен, иререверзибилен MAOI.

Реверзибилен селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради ризик од серотонински синдром, комбинација на есциталопрам со MAO-A инхибитор, како моклобемид, е контраиндицирана (видете дел 4.3). Ако комбинацијата е неопходна, треба да се започне со минималната препорачана доза и клиничко мониторирање е неопходно.

Реверзибилен неселективен MAO-инхибитор (линезолид)

Антибиотикот линезолид е реверзибилен неселективен MAO-инхибитор и не треба да се дава на пациенти кои примат есциталопрам. Ако комбинацијата е неопходна, треба да се започне со минималната препорачана доза и неопходно е внимателно клиничко мониторирање (видете дел 4.3).

Иререверзибилен селективен MAO-B инхибитор (селегилин)

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

Пролонгирање на QT-интервалот

Не се изведени фармакокинетски и фармакодинамски студии помеѓу есциталопрам и други лекови кои го продолжуваат QT-интервалот. Не може да се исклучи можноста од појава на адитивен ефект на есциталопрам и овие лекови. Поради тоа, истовремената употреба на есциталопрам и други лекови кои го продолжуваат QT-интервалот, како што се класа IA и класа III антиаритмици, антипсихотици (пр. фенотиазински деривати, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, одредени антимикробни агенси (пр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, анти-маларици особено халофантрин), одредени антихистаминици (пр. астемизол, хидроксизин, мизоластин) се контраиндицирани.

Комбинации за кои е потребна претпазливост при употреба:

Серотонергични лекови

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

Лекови кои го намалуваат прагот за појава на конвулзии

SSRI можат да го намалат прагот за појава на конвулзии. Потребна е претпазливост при истовремена примена на други лекови кои можат да го намалат прагот за појава на конвулзии (пр. антидепресиви (трициклични, SSRI), невролептици (фенотиазини, тioxантени, битурофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

Литиум, триптофан

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

Кантарион

Истовремената употреба на SSRI и хербални лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденца за несакани дејства (видете дел 4.4).

Хеморагии

Антикоагулантниот ефект може да биде променет кога есциталопрам се комбинира со орални антикоагуланси. Пациентите кои примаат орална антикоагулантна терапија треба внимателно да ја проверуваат коагулацијата кога почнуваат или престануваат да земаат есциталопрам (видете дел 4.4). Истовремена употреба на не-стероидни антиинфламаторни лекови може да ја зголеми склоноста кон крвавење (видете дел 4.4).

Алкохол

Не се очекува појава на фармакодинамски или на фармакокинетски интеракции при истовремена употреба на есциталопрам и алкохол. Меѓутоа, како и при употреба на други психотропни лекови, оваа комбинација не се препорачува.

Лекови кои индуцираат хипокалиемија/хипомагнезијемија

Треба да се внимава при истовремена употреба на есциталопрам со лекови кои индуцираат хипокалиемија/хипомагнезијемија, бидејќи овие состојби го



зголемуваат ризикот од појава на малигна аритмија (видете дел 4.4).

Фармакокинетски интеракции

Влијание на другите лекови на 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, два пати дневно, (умерено силен општ ензимски инхибитор) резултирала со умерено (приближно 70 %) зголемување на плазматските концентрации на есциталограм. Треба да се внимава при употреба на есциталограм во комбинација со циметидин. Може да биде потребно прилагодување на дозата.

Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена примена со CYP2C19-инхибитори (пр. омепразол, есомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или со циметидин. Може да биде потребна редукција на дозата на есциталограм, базирано на следењето на несаканите дејства при истовремена примена (видете дел 4.4).

Влијание на есциталограм на фармакокинетиката на другите лекови

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

Истовремената употреба со дезипрамин или со метопролол резултирала во 2-та случаи, со двојно зголемување на плазма-концентрацијата на овие два CYP2D6-супстрати.

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

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМНОСТ И ДООЊЕ

Бременост

Нема доволно достапни информации за употребата на есциталограм кај бременни жени.

Во студиите на животни е покажана репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Есциталограм не треба да се користи во текот на бременоста, освен ако е неопходно и само по внимателна процена на ризикот и користа од употребата на лекот.

Новородените треба внимателно да се следат ако мајката употребувала есциталопрам во доцната бременост, особено во третиот триместар. Нагло прекинување на земањето на лекот во бременоста, треба да се избегнува.

Следните симптоми може да се појават кај новородени чии мајки користеле SSRI/SNRI во доцната бременост: респираторен дистрес, цијаноза, апнеја, напади, нестабилна телесна температура, тешкотии при хранењето, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, нервоза, иритабилност, летаргија, константно плачење, сомноленција 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 сугерираат дека употребата на SSRI во текот на бременоста, посебно во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна белодробна хипертензија кај новороденчето (ПБХН). Регистрираниот ризик изнесувал приближно 5 случаи на 1000 бремености. Во општата популација се јавуваат 1 до 2 случаи на ПБХН на 1000 бремености.

Опсервационите податоци укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2 пати) за постпартална хеморагија по изложување на SSRI/SNRI во текот на последниот месец пред раѓањето (видете дел 4.4 и 4.8).

Доење

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

Плодност

Податоците од испитувања со животни покажале дека циталопрам може да влијае врз квалитетот на спермата (видете дел 5.3). Извештаите од клинички случаи кај луѓе со некои SSRI покажале дека овој ефект е реверзибилен. Сè уште не е пријавено дејство врз плодноста кај луѓето.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Иако есциталопрам 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 управување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

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

Несаканите дејства познати за SSRI, а исто така пријавени и за есциталопрам, од плацебо-контролирани клинички студии или постмаркетиншки спонтани пријави, се наведени подолу по органски системи и фреквенција.

Фреквенциите се земени од клиничките студии, не се плацебо-корегирани. Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) или непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Непозната фреквенција
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем					тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем				анафилактична реакција	
Нарушувања на ендокриниот систем					несоодветна секреција на АДХ
Метаболни и нутритивни нарушувања		намален апетит, зголемен апетит, зголемена телесна тежина	намалена телесна тежина		хипонатриемија, анорексија ¹
Психијатриски нарушувања		анксиозност, замор, абнормални сонисшта, намалено либидо жени: аноргазмија	бруксизам, агитација, нервоза, паничен напад, конфузна состојба	агресивност, деперсонализација, халуцинации	манија, суицидни идеи, суицидно однесување ²
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	инсомнија, сомноленција, замаеност, парестезии, тремор	нарушувања на вкусот, нарушувања во спиењето, синкопа	серотонински синдром	дискинезија, нарушувања во движењето, конвулзии, психомоторен немир/акатизија ¹
Нарушувања на очите			мидријаза, нарушувања на видот		
Нарушувања на увото и лабиринтот			тинитус		
Нарушувања на срцето			тахикардија	брадикардија	продолжен QT во ЕКГ, вентрикуларна аритмија вклучувајќи и torsades de pointes
Васкуларни нарушувања					ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		синуситис, просевање	епистакса		
Гастроинтестинални нарушувања	мачнина	дијареа, опстипација, повраќање, сува уста	гастроинтестинални хеморагии вклучувајќи ректални		

			хеморагии)		
Нарушувања на хепатобилијарниот систем					хепатитис, нарушени тестови на црно-дробните функции
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		зголемено потење	уртикарија, алопеција, раш, пруритус		ехимози, 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		галактореја мажи: пријапизам постпартална хеморагија ³
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација		замор, пирексија	едем		

¹ Овие настани се регистрирани за терапевската класа на SSRI.

² Случаи на суицидни идеи и на суицидно однесување се пријавени за време на терапијата со есциталопрам или набрзо по прекилот на терапијата (видете дел 4.4).

³ Овој настан е регистриран за терапевската класа на SSRI/SNRI (видете дел 4.4 и 4.6).

Пролонгирање на QT интервалот

Случаи на пролонгирање на QT интервалот и вентрикуларна аритмија, вклучувајќи torsades de pointes, биле забележани за време на пост-маркетиншкиот период, првенствено кај пациенти од женски пол, со хипокалемија или со претходно постоечко пролонгирање на QT интервалот или претходно постоечко срцево заболување (видете го делот 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Ефекти на класата на лекови

Епидемиолошките студии, главно спроведени кај пациенти на возраст од 50 години и постари, покажале зголемен ризик од фрактури на коските кај пациентите кои примале SSRI и ТЦА. Механизмот кој доведува до овој ризик е непознат.

Симптоми при прекинување на терапијата

Прекинувањето на терапијата со SSRI/SNRI (особено ако е нагло) често доведува до појава на симптоми карактеристични за прекин на терапијата. Замаеност, 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, дијареа, палпитации, емоционална нестабилност,

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

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. 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 по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Токсичност

Клиничките податоци за предозирање со есциталопрам се ограничени и повеќето случаи вклучуваат предозирање со повеќе лекови истовремено. Во поголемиот број случаи се појавиле лесни симптоми или воопшто не се појавиле симптоми. Фатални случаи на предозирање само со есциталопрам ретко се пријавени; најголем број од случаите на предозирање вклучуваат предозирање со конкомитантна терапија.

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

Симптоми

Симптомите кои се регистрирани при предозирање со есциталопрам главно биле од страна на ЦНС (од вртоглавица, тремор, агитација до ретки случаи на серотонински синдром, конвулзии и кома), ГИТ (гадење/повраќање) и КВС (хипотензија, тахикардија, продолжен QT-интервалот и аритмија) и состојби во однос на рамнотежата на течности и електролити (хипокалиемија, хипонатриемија).

Лекување

Не постои специфичен антидот. Потребно е воспоставување и одржување на проодност на дишните патишта, соодветна оскигенација и респираторната функција. Гастрична лаважа и употреба на активен јаглен може да се земат предвид. Гастричната лаважа треба да се изврши што е можно побрзо по ингестијата на лекот. Мониторирање на срцевата работа и на виталните знаци се препорачува истовремено со генералните симптоматски супортивни мерки. Мониторинг на ЕКГ-то се советува во случај на предозирање кај пациенти со конгестивна срцева слабост/брадиаритмија, кај пациенти кои истовремено земаат други лекови кои го продолжуваат QT интервалот, или кај пациенти со променет метаболизам, пр. црнодробно нарушување.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

антидепресиви, селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин

ATC: N06AB10

Механизам на дејство

Есциталопрам е селективен инхибитор на повторното превземање на серотонин (5-HT) со висок афинитет за примарното место на врзување. Се врзува и за алостеричното место на серотонинскиот транспортер, но со 1000 пати помал афинитет.

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

Инхибицијата на 5-HT повторно превземање 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 испитаници, промените од базалните вредности во QTc (Fridericia-корекција) изнесувале 4.3 msec (90% CI: 2,2, 6,4) со дозата од 10 mg/ден и 10.7 msec (90% CI: 8,6, 12,8) со супратерапевтската доза од 30 mg/ден (видете дел 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клиничка ефикасност

Големи депресивни епизоди

Есциталопрам се докажал како ефикасен за акутна терапија на големи депресивни епизоди во 3 од 4 двојно слепи, плацебо-контролирани краткотрајни (до 8 недели) студии. Во долготрајна студија за превенција од релапси на болеста, 274 пациенти кои одговориле на 8-неделната терапија во отворениот дел од студијата 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 релапсот на болеста за разлика од оние кои продолжиле со плацебо.

Социјално анксиозно растројство

Есциталопрам се докажал како ефикасен за лекување социјално анксиозно растројство и во 3 краткотрајни студии (12 недели) и кај оние кај кои покажал одговор, во 6-месечна студија за превенција на релапси на болеста. Во 24-неделна студија есциталопрам бил ефикасен во дози од 5 mg, 10 mg и 20 mg.

Генерализирано анксиозно растројство

Есциталопрам во дози од 10 и 20 mg/ден бил ефикасен во сите 4 плацебо-контролирани студии.

Од заедничките податоци од 3 студии со сличен дизајн, во кои учествувале 421 пациент третиран со есциталопрам и 419 третирани со плацебо, терапевтски одговор имало кај 47,5%, односно 28,9% од пациентите,

соодветно, а релапси на болеста имало кај 37,1% и 20,8%. Ефект на одржување имало од 1-та недела.

Во рандомизирана студија за одржување на ефикасноста, 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 иницијалната 12-неделна отворена фаза.

Опсесивно-компулзивно нарушување

Во рандомизирана, двојно слепа, клиничка студија, есциталопрам во доза од 20 mg/ден и по 12 недели имал одделен Y-BOCS вкупен резултат од плацебо. По 24 недели, есциталопрам во дози од 10 mg/ден и од 20 mg/ден бил поефикасен од плацебо.

Превенција од релапс била демонстрирана за дозите од 10 mg/ден и за 20 mg/ден есциталопрам кај пациенти кои одговориле на терапијата во 16-неделната отворена фаза на студијата и влегле во понатамошната 24-неделна рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана фаза на студијата.

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 рацемскиот циталопрам, апсолутната биорасположливост на есциталопрам се очекува да биде околу 80 %.

Дистрибуција

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

Биотрансформација

Есциталопрам се метаболизира во црниот дроб до деметилрани и дидеметилрани метаболити. И двата се фармаколошки активни. Алтернативно, азотот 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 деметил и дидеметил метаболитите обично изнесуваат 28-31% и <5%, соодветно, од концентрацијата на есциталопрам. Биотрансформацијата на есциталопрам до деметилран метаболит е примарно посредувана од CYP2C19. Можно е да придонесуваат и ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминација

Полувремето на елиминација ($t_{1/2\beta}$) по повеќекратно дозирање е околу 30 часа, а пероралниот плазма-клиренс (Cl_{oral}) е околу 0.6 l/min. Главните метаболити имаат значително подолго полувреме на елиминација.

Се претпоставува дека есциталопрам и главните метаболити се елиминираат на два начина, и преку хепарот (метаболити) и преку бубрежите, со поголем дел од екскретираната доза како метаболити во урината.

Линеарност

Постои линеарна фармакокинетика. Steady state плазматско ниво се

постигнува за 1 недела. Просечни steady-state концентрации од 50 nmol/l (опсег од 20 до 125 nmol/l) се постигнуваат со дневна доза од 10 mg.

Постари пациенти (> 65 години)

Елиминацијата е побавна кај постари пациенти, споредено со млада популација. Системската експозиција (AUC) е за околу 50 % повисока кај постари, споредено со млади испитаници (видете го делот 4.2).

Намалена хепатална функција

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

Намалена бубрежна функција

Со рацемски циталопрам, подолго полувреме на елиминација и минимално покачување во експозицијата 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 зголемени (видете го делот 4.2).

Полиморфизам

Забележано е дека слабите метаболизатори, во однос на CYP2C19, имаат двојно повисоки плазматски концентрации на есциталопрам од екстензивните метаболизатори. Нема значителна разлика во експозицијата кај слабите метаболизатори во однос на CYP2D6 (видете го делот 4.2).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Нема извршени претклинички студии со есциталопрам, бидејќи *bridging* токсикокинетските и токсиколошките студии со есциталопрам и циталопрам, изведени кај стаорци, покажале сличен профил. Затоа, сите информации за циталопрам може да се екстраполираат на есциталопрам.

Во компаративни токсиколошки студии кај стаорци, есциталопрам и циталопрам предизвикале кардијална токсичност, вклучувајќи конгестивна срцева слабост, по неколкунеделна терапија со дози кои предизвикуваат генерална токсичност. Кардиотоксичноста повеќе корелира со максималните плазматски концентрации отколку со системската експозиција (AUC). Максималните плазматски концентрации на ниво без ефект биле повисоки (8 пати) од концентрациите постигнати во клиничка употреба, додека AUC-вредноста за есциталопрам била само 3 до 4 пати повисока од постигнатата во клиничка употреба.

За циталопрам, AUC-вредностите за S-енантиомерот биле од 6 до 7 пати повисоки од експозицијата постигната во клиничката употреба. Овие наоди веројатно се 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 јасен. Клиничкото искуство со циталопрам и искуствата од клиничките студии со есциталопрам не индицираат дека овие наоди имаат клиничка поврзаност.



Зголемено количество фосфолипиди е забележано во некои ткива (како на пр. белите дробови, епидидимус, хепар) кај стаорци, по терапија, во подолг период, со есциталопрам и циталопрам. Наодите во епидидимус и хепар се забележани при слична експозиција со експозицијата кај луѓе. Ефектот е реверзибилен по прекинување со терапијата. Акумулација со фосфолипиди (фосфолипидоза) кај животни е забележана и кај многу катјонски амфифилни лекови. Не се знае дали овој феномен има значителна релевантност кај луѓе.

Во развојна токсиколошка студија кај стаорци биле забележани ембриотоксични ефекти (намалена фетална тежина и реверзибилно одложување на осификацијата), при вредности на AUC повисоки од вредностите на AUC кои се постигнуваат при клиничка употреба.

Не била забележана зголемена зачестеност на малформации.

Пре и пост-наталните студии покажале намалено преживување во периодот на лактација, при вредности на AUC повисоки од вредностите на AUC кои се постигнуваат во клиничката употреба.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум
Хипромелоза
Магнезиум стеарат
Безводна колоидна силика

Обвивка

Хипромелоза
Макрогол 6000
Титаниум диоксид (E 171)
Талк

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

2 години

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни упатства за чување.

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Кутија со 28 таблети (2 блистери x 14 таблети)

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА



7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЛЕК СКОПЈЕ ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Република Северна Македонија

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Есциталопрам Лек 5 mg: 11-1697/2

Есциталопрам Лек 10 mg: 11-7715/2

Есциталопрам Лек 20 mg: 11-7716/2

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

15.03.2012 година, 28.04.2017 година

10.0 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2021 година.

