

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CITRAM / ЦИТРАМ 10 mg филм-обложени таблети  
escitalopram

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

*За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето  
6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бела или речиси бела, тркалезна, биконвексна, филм-обложена таблета, со дијаметар од околу 7,4 mm, со разделна линија која ги разделува ознаките „11“ и „36“ на едната страна и со ознака „10“ од другата страна.  
Таблетата може да се раздели на еднакви дози.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекување на големи депресивни епизоди.  
Лекување на панично нарушување со или без агорафобија.  
Лекување на социјално анксиозно нарушување (социјални фобии).  
Лекување на генерализирано анксиозно нарушување.  
Лекување на опсесивно-компулзивно нарушување.

#### 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

##### **Дозирање**

Безбедноста на примената на дневни дози поголеми од 20 mg не е утврдена.

##### Големи депресивни епизоди

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

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

##### Панично нарушување со или без агорафобија

Се препорачува лекувањето да започне со доза од 5 mg дневно во тек на првата седмица, а потоа дозата да се зголеми на 10 mg дневно. Дозата може дополнително да се зголеми до најмногу 20 mg дневно, зависно од одговорот на болниот. Максимален ефект се постигнува по три месеци од примената. Лекувањето трае неколку месеци.

#### Социјално анксиозно нарушување (социјална фобија)

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

Социјално анксиозно нарушување е болест со хроничен тек, па се препорачува спроведување на лекувањето во тек на 12 седмици за да се стабилизира состојбата на болниот.

Испитувана е и долготрајната примена на лекот во тек на 6 месеци кај болни со позитивен терапевтски одговор. Продолжената примена на лекот со цел на спречување на релапсот потребно е да се разгледа индивидуално, за секој болен поодделно и неопходно е редовно да се евалуираат позитивните ефекти од лекувањето.

Социјално анксиозно нарушување е добро дефиниран дијагностички термин за специфично нарушување кое не смее да се поистоветува со прекумерна срамежливост. Фармакотерапијата е индицирана само ако нарушувањето значително влијае врз професионалните и социјалните активности.

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

#### Генерализирано анксиозно нарушување

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

Продолженото лекување кај болните кои примаа 20 mg дневно и кои покажаа позитивен одговор на терапијата е следено во тек на најмалку 6 месеци. Позитивните ефекти од лекувањето и висината на дозата треба повторно да се евалуираат во редовни временски интервали (видете го поглавјето 5.1).

#### Опсесивно-компулзивно нарушување

Почетната доза изнесува 10 mg еднаш дневно. Зависно од индивидуалниот терапевтски одговор на болниот, дозата може да се зголеми до најмногу 20 mg дневно.

Бидејќи опсесивно-компулзивното нарушување е хронична болест, болните треба да се лекуваат доволно долго за да се обезбеди потполното повлекување на симптомите.

Позитивните ефекти од лекувањето и дозата треба повторно да се евалуираат во редовни временски интервали (видете го поглавјето 5.1).

#### Постари болни (> 65 години)

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

Делотворноста на есциталопрамот при лекување на социјално анксиозно нарушување не била испитувана кај постари болни.

#### Деца и адолесценти (помлади од 18 години)

Есциталопрам не смее да се применува за лекување на деца и адолесценти помлади од 18 години (видете го поглавјето 4.4).

#### Болни со оштетена функција на бубрезите

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

#### Болни со оштетена функција на црниот дроб

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

#### Лица со бавен метаболизам преку CYP2C19

На болните кај кои метаболизмот е забавен преку CYP2C19 им се препорачува почетната доза од 5 mg есциталопрам дневно во текот на првите две седмици од лекувањето. Зависно од индивидуалниот одговор на болниот, дозата може да се зголеми на 10 mg дневно (видете го поглавјето 5.2).

#### Симптоми на апстиненција по прекинот на лекувањето

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

#### **Начин на примена**

Цитрам се употребува перорално еднаш дневно и може да се употребува со или без храна.

### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

- преосетливост кон активната материја или кон некоја од помошните материи наведени во поглавјето 6.1

- истовремената примена на *неселективни, ирверзибилни* инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) заради ризик од развој на серотонински синдром со агитација, тремор, хипертермија и др. (видете го поглавјето 4.5)
- истовремената примена на есциталопрам со *реверзибилни* МАО-инхибитори (на пр. моклобемид) или со *реверзибилен неселективен* МАО-инхибитор линезолид заради ризик од развој на серотонински синдром (видете го поглавјето 4.5)
- кај болни со продолжен QT интервал или со конгенитален синдром на продолжен QT интервал
- истовремена примена на есциталопрам со други лекови кои можат да го продолжат QT интервалот (видете го поглавјето 4.5).

#### 4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Следните предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат на целата терапевтска група на селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (англ. *selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*).

##### Деца и адолесценти (помлади од 18 години)

Есциталопрам не смее да се применува кај деца и адолесценти помлади од 18 години. Поголема зачестеност на суицидално однесување (обид на суицид и суицидални мисли) и изразено непријателство (најчесто агресија, спротивставување и бес) забележана е во клиничките испитувања кај деца и адолесценти лекувани со антидепресиви, во споредба со примена на плацебо. Ако врз основа на клиничката потреба сепак се донесе одлука за лекување со овој лек, потребно е внимателно да се следи болниот за да се забележат суицидалните симптоми. Понатаму, нема податоци за безбедноста на долготрајната примена на лекот кај деца и адолесценти, кои се однесуваат на растот, созревањето, како и когнитивниот и бихевиоралниот развој.

##### Парадоксална анксиозност

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

##### Конвулзии

Ако кај болните се развијат конвулзии за прв пат или се зголеми нивната зачестеност (кај болните кои веќе боледуваат од епилепсија), примената на есциталопрам мора да се прекине. Примената на SSRI треба да се избегнува кај болни со нестабилна епилепсија, а болните со контролирана епилепсија треба внимателно да се надгледуваат.

##### Манија

Лековите од групата на SSRI треба внимателно да се применуваат кај болни со манија/хипоманија во анамнезата. Лекувањето треба да се прекине ако болниот влезе во манична фаза.

### Дијабетес

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

### Суицид/суицидални мисли или клиничко влошување

Депресијата е поврзана со почеста појава на суицидални мисли, самоповредување и суицид (настани поврзани со суицид). Овој ризик постои сè додека не се постигне значајна ремисија. Со оглед на тоа што се потребни неколку седмици лекување додека не настапи подобрување, болниот треба внимателно да се следи за време на тој период. Клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид може да биде зголемен во раните фази на заздравување.

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

Болните со суицидални настани во анамнезата, како и оние кои пред почетокот на лекувањето искажуваат во поголема мера суицидални идеи, изложени се на поголем ризик од суицидални мисли или обид за самоубиство, па треба внимателно да се следат во текот на лекувањето. Мета-анализата на клинички испитувања на примена на антидепресиви контролирани со плацебо кај возрасни болни со психијатриски нарушувања укажува на зголемен ризик од суицидално однесување во текот на лекувањето со антидепресиви во споредба со плацебо, кај болни помлади од 25 години. Затоа е потребно внимателно да се следат болните со зголемен ризик во текот на лекувањето, а особено на почетокот на лекувањето или по промена на дозата.

Болните (и лицата кои се грижат за нив) треба да се предупредат за важноста од следење на појавата на клиничко влошување, суицидално однесување или мисли и невообичаени промени на однесувањето, а кога е потребно веднаш да се побара лекарска помош.

### Акатизија/психомоторен немир

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

### Хипонатриемија

Забележени се ретки случаи на хипонатриемија во текот на лекувањето со селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот, веројатно предизвикани од несоодветното лачење на антидиуретскиот хормон (SIADH), кое главно се повлекува по прекинот на лекувањето. Потребна е претпазливост кај ризичните групи на болни како што се постари лица, лица со цироза на црниот дроб и болни кои истовремено употребуваат други лекови што предизвикуваат хипонатриемија.

### Крвавење

За време на примената на SSRI забележани се кожни крвавења, како што се екхимози и пурпура. Затоа се препорачува претпазливост кај болни кои употребуваат SSRI, особено при истовремена употреба на орални антикоагуланси, лекови кои дејствуваат врз функцијата на тромбоцитите (на пр. атипични антипсихотици и фенотијазини, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина и нестероидни противвоспалителни лекови, тиклопидин и дипиридамола) и кај болни со позната склоност кон крвавења.

### ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

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

### Серотонински синдром

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

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

Исто така, истовремената употреба на есциталопрам како селективен инхибитор на повторното преземање на серотонин (SSRI) и лек со серотонергичен дејство и бупренорфин може да доведе до серотонински синдром (види дел 4.5).

### Кантарион

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

### Симптоми на апстиненција при прекин на лекувањето

Симптомите на апстиненција при прекин на лекувањето се чести, особено кога лекувањето се прекине нагло (видете го поглавјето 4.8). Во текот на клиничките испитувања забележано е дека несаканите дејства поврзани со прекинот на

лекувањето се јавуваат кај приближно 25% болни лекувани со есциталопрам и кај 15% болни кои примале плацебо.

Ризикот од појавата на симптоми на апстиненција зависи од неколку фактори, вклучувајќи и траење на лекувањето и дозата, како и брзината и степенот на намалување на дозата. Најчесто пријавувани симптоми на апстиненција биле следните: замаглување, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезии и сензации како удари од струја), нарушување на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивно сонување), агитација или анксиозност, мачнина и/или повраќање, тремор, збунетост, потење, главоболка, пролив, палпитации, емоционална нестабилност, раздразливост и пречки во видот. Наведените симптоми генерално се благи до умерени, но кај некои болни можат да бидат и со посериозен интензитет. Обично се појавуваат во текот на првите неколку денови по прекилот на лекувањето, но забележани се и многу ретки случаи на појава на наведените симптоми кај болни кои што случајно пропуштиле една доза.

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

#### Коронарна болест на срцето

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

#### Продолжување на QT интервалот

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

Есциталопрамот треба да се употребува со претпазливост кај болни со значителна брадикардија, со неодамна претрпен инфаркт на миокардот или со некомпензирано затајување на срцето.

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

Кај болните со стабилна срцева болест, пред почетокот на лекувањето со есциталопрам треба да се направи ЕКГ.

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

#### Глауком со затворен агол

SSRI, вклучувајќи есциталопрам, можат да влијаат врз големината на зеницата, што резултира со мидријаза. Овој ефект на мидријазата може да го стесни аголот на окото што може да резултира со зголемување на очниот притисок и со глауком со затворен агол, особено кај предиспонирани болни. Затоа есциталопрам треба да се употребува со внимание кај болни со глауком со затворен агол или со глауком во анамнезата.

#### Нарушување на сексуалната функција

Селективните инхибитори на повторното преземање на серотонин (SSRI) / инхибиторите на повторното преземање на серотонин и норадреналин (SNRI) можат да предизвикаат симптоми на нарушена сексуална функција (види дел 4.8). Постојат извештаи за долгорочно нарушување на сексуалната функција, каде симптомите продолжиле и покрај прекинувањето на лекувањето со SSRI / SNRI.

SSRI /SNRI може да го зголемат ризикот од постпартално крвање (видете го делот 4.6, 4.8).

## **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

### **Фармакодинамични интеракции**

#### Контраиндицирани комбинации

##### *Ирреверзибилни, неселективни MAO инхибитори (MAOI)*

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

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

##### *Реверзибилен, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)*

Заради ризик од развој на серотонински синдром, комбинацијата на есциталопрам со инхибиторот MAO-A, како што е моклобемид, е контраиндицирана (видете го поглавјето 4.3). Ако истовремената примена на овие лекови е неопходна, лекувањето треба да започне со најмалата препорачана доза со засилено клиничко следење.

##### *Реверзибилен, неселективен MAO инхибитор (линезолид)*

Антибиотикот линезолид е реверзибилен, неселективен MAO инхибитор и не смее да им се дава на болни кои се лекуваат со есциталопрам. Ако истовремената примена на овие лекови е неопходна, лекувањето треба да започне со најмалата доза со засилено клиничко следење (видете го поглавјето 4.3).

*Иререверзибилен, селективен МАО-В инхибитор (селегилин)*

Потребна е претпазливост во текот на истовремената примена на есциталопрам и селегилин (иререверзибилен МАО-В инхибитор) заради ризик од развој на серотонински синдром. Дозите на селегилин до 10 mg дневно можат истовремено да се применуваат со рацемичен циталопрам.

*Лекови кои го продолжуваат QT интервалот*

Не се спроведени фармакокинетички и фармакодинамички студии на примената на есциталопрам во комбинација со други лекови кои го продолжуваат QT интервалот. Не може да се исклучи адитивниот ефект на есциталопрамот и на тие лекови. Контраниндицирана е истовремена примена на есциталопрам со лекови кои го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмици од класата IA и III, антипсихотици (на пр. деривати на фенотиазин, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, некои антимицробни лекови (на пр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин и.в., пентамидин, антималярици - особено халопантрин), некои антихистаминици (астемизол, мизоластин) (видете го поглавјето 4.3).

Комбинации кои бараат претпазливост

*Серотонергични лекови*

Истовремена примена на серотонергичните лекови со други серотонергични лекови (на пр. трамадол, суматриптан и други триптани) како и со бупренорфин може да доведе до развој серотонински синдром (видете го поглавјето 4.4).

*Лекови кои го намалуваат прагот на појава на конвулзии*

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

*Литиум, триптофан*

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

*Кантарион*

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

*Орални антикоагуланси*

Во текот на истовремена примена на есциталопрам и орални антикоагуланси може да дојде до промена на антикоагулацискиот ефект. Кај болни кои употребуваат орални антикоагуланси потребна е почеста контрола на коагулациските параметри на почетокот и по прекинот на употребата на есциталопрам (видете го поглавјето 4.4). Истовремена употреба на нестероидните противвоспалителни лекови (англ.

*non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*) може да ја зголеми склоноста кон крвање (видете го поглавјето 4.4).

#### *Алкохол*

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

#### *Лекови кои предизвикуваат хипокалиемија и хипомагнезијемија*

Се препорачува претпазливост при истовремена употреба со лекови кои предизвикуваат хипокалиемија и хипомагнезијемија бидејќи овие состојки можат да го зголемат ризикот од појава на малигни аритмии (видете го поглавјето 4.4).

### **Фармакокинетички интеракции**

#### Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на есциталопрамот

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

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

Истовремената примена на есциталопрамот со циметидин од 400 mg двапати дневно (умерено силен општ инхибитор на ензимите) резултирала со умерено (приближно 70%) зголемување на концентрацијата на есциталопрамот во плазмата. Потребна е претпазливост при истовремената употреба на есциталопрамот и циметидин. Дозата на есциталопрамот по потреба треба да се приспособи.

Потребна е претпазливост при истовремена примена на есциталопрамот со инхибиторите на CYP2C19 (на пр. омепразол, есомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или циметидин. Врз основа на искуството стекнато со следење на несаканите дејства во текот на истовременото лекување, може да биде потребно да се намали дозата на есциталопрамот (видете го делот 4.4).

#### Влијание на есциталопрамот врз фармакокинетиката на другите лекови

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

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

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

#### 4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

##### Бременост

Достапни се само ограничени клинички податоци за изложеноста на бремени жени на есциталопрам.

Испитувањата на животните покажаа репродуктивна токсичност (видете го поглавјето 5.3). Есциталопрам не смее да се применува за време на бременоста, освен ако не е нужно потребен и тоа дури по внимателна проценка на соодносот на ризикот и користа.

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

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

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

##### Доење

Очекувано е излучување на есциталопрамот во мајчиното млеко. Затоа за време на лекувањето со есциталопрам доењето не се препорачува.

##### Плодност

Податоците од испитувањата на животните покажаа дека циталопрам може да влијае врз квалитетот на спермата (видете го поглавјето 5.3). Приказите на случаи на луѓе кои земале некои SSRI покажаа дека влијанието врз квалитетот на спермата е реверзибилно. Влијанието врз плодноста кај луѓето досега не е забележано.

Опсервациските податоците упатуваат на зголемен ризик (помалку од двојно) од постпартална хеморагија по изложеност на SSRI / SNRI во текот на месецот што претходи на раѓањето (види поглавја 4.4, 4.8).

#### **4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

Цитрам не влијае или занемарливо влијае врз способноста за управување со возила и за работа на машини.

Иако е утврдено дека есциталопрам не влијае врз интелектуалните функции или психомоторни способности, секој психоактивен лек може да ја намали способноста за проценка или вештината. Болните треба да се предупредат за потенцијалниот ризик од влијание врз нивната способност за управување со возила или за работа со машини.

#### **4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

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

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

Зачестеноста на појавувањето е преземена од клиничките испитувања и не е направена корекција според плацебото.

Несаканите дејства најчесто се распределуваат во следните категории: многу често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку често ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), многу ретко ( $< 1/10\ 000$ ) и непознато (зачестеноста не може да се процени врз основа на достапните податоци).

<b>Класа на органскиот систем</b>	<b>Зачестеност</b>	<b>Несакани дејства</b>
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Непознато	тромбоцитопенија
Нарушувања на	Ретко	анафилактична реакција

имунолошкиот систем		
Ендокрини нарушувања	Непознато	неадекватна секреција на ADH
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Често	намален апетит, зголемен апетит, зголемување на телесната тежина
	Помалку често	намалување на телесната тежина
	Непознато	хипонатриемија, анорексија <sup>1</sup>
Психијатриски нарушувања	Често	анксиозност, немир, ненормални сониспта, намалено либидо жени: аноргазмија
	Помалку често	шкрипење со забите (бруксизам), агитација, нервоза, напади на паника, конфузија
	Ретко	агресија, деперсонализација, халуцинации
	Непознато	манија, суицидални идеи, суицидално однесување <sup>2</sup>
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	главоболка
	Често	несоница, сомноленција, вртоглавица, парестезии, тремор
	Помалку често	нарушување на вкусот, нарушување на спиењето, синкопа
	Ретко	серотонински синдром
	Непознато	дискинезија, нарушување на движењето, конвулзии, психомоторен немир/акатизија <sup>1</sup>
Нарушувања на очите	Помалку често	мидријаза, нарушувања на видот
Нарушувања на ушите и лавиринтот	Помалку често	тинитус
Срцеви нарушувања	Помалку често	тахикардија
	Ретко	брадикардија
	Непознато	продолжување на QT интервалот во електрокардиограмот, ветрикуларни аритмии вклучувајќи <i>torsade de pointes</i>

Ефекти поврзани со терапевтската група

1. Проодолжување на QT интервалот  
 По ставањето на лекот во промет пријавени се случаи на проодолжување на QT интервалот и вентрикуларна аритмија, главно кај жените, вклучувајќи и *torsade de pointes*, поврзано со хипокалиемија, со претходно присутно проодолжување на QT интервалот или со други срцеви болести (видете ги поглавјата 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, 5.1).

2. Овие несакани дејства се пријавувани за целата терапевтска група на SSRI.  
 3. За време на лекувањето со есциталопрам или веднаш по прекинот на лекувањето пријавени се случаи на суцидални идеи и суцидално однесување (видете го поглавјето 4.4).  
 4. Овој настан е пријавен за терапевтската група SSRI/SNRI (видете го делот 4.4, 4.6).

реакции на местото на примена	Помалку често	едм
Општи нарушувања и	Често	замор, пирексија
на дојките	Непознато	галактореа, постпартно крвавење
	Помалку често	менопауза, жени: метрорагија,
	Често	мажи: нарушување на ејакулација, импотенција
	Непознато	ретенција на урината
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	Често	артралгија, миалгија
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Непознато	екхимоза, ангиоедеми
	Помалку често	уртикарија, алопеција, испишување, јадеж
	Често	засилено потење
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	Непознато	црниот дроб хепатитис, нарушување на тестовите на функција на
Нарушувања на диgestивниот систем	Помалку често	гастроинтестинални крвавеза (вклучувајќи ректално крвавење)
	Често	повраќање, сува уста, пролив, констипација,
	Многу често	мачнина
	Помалку често	епистакса
Респираторни, торакални и нарушувања	Често	синуситис, просевање
Васкуларни нарушувања	Непознато	ортогнатска хипотензија

Епидемиолошките испитувања, главно спроведени кај болни на возраст од 50 години и постари, укажуваат на зголемен ризик од скршеница на коските кај болните кои примаат SSRI и TCA. Механизмот кој што доведува до тој ризик не е познат.

#### Симптоми на апстиненција при прекин на лекувањето

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

#### **Пријавување на сомневања за несакани дејства**

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавување на сомневања за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции 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/>.

## **4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ**

### Токсичност

Клиничките податоци за предозирање со есциталопрам се ограничени и во голем број на случаи се работи за истовремено предозирање со други лекови. Кај повеќето случаи симптомите се благи или воопшто ги нема. Ретки се случаите со фатален резултат на предозирање само со есциталопрам; кај повеќето случаи се работи за предозирање со конкомитантни лекови. Забележана е употреба на есциталопрам во дози од 400 и 800 mg, без појава на сериозни симптоми.

### Симптоми

Симптомите на предозирање со есциталопрам вклучуваат симптоми поврзани со централниот нервен систем (од замаглување, тремор и агитации до ретки случаи на серотонински синдром, конвулзии и кома), гастроинтестиналниот систем (мачнина, повраќање), кардиоваскуларниот систем (хипотензија, тахикардија, продолжување на QT интервалот и аритмија) и состојби на нарушена рамнотежа на електролитите/течноста (хипокалиемија, хипонатриемија).

### Лекување

Нема специфичен антидот. Потребно е да се воспостави и одржува проодноста на респираторните патишта и да се обезбеди соодветна оксигенација и респираторна

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

#### *Социјално анксиозно нарушување*

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

#### *Генерализирано анксиозно нарушување*

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

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

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

#### *Опсесивно-компулзивно нарушување*

Кај рандомизираното двојно слепо клиничко испитување 20 mg есциталопрам дневно се покажаа супериорни во однос на плацебото со оглед на вкупниот Y-BOCS резултат по 12 седмици. По 24 седмици и двете дози од 10 mg и 20 mg есциталопрам се покажаа посупериорни во споредба со плацебото.

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

## **5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА**

### Апсорпција

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

### Дистрибуција

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

#### Биотрансформација

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

#### Елиминација

Времето на полуелиминација ( $t_{1/2\beta}$ ) по повеќекратно дозирање изнесува околу 30 часа, а клиренсот од плазмата по оралната примена ( $Cl_{oral}$ ) изнесува околу 0,6 l/min. Главните метаболити имаат значително подолго време на полуелиминација. Се претпоставува дека есциталопрамот и неговите главни метаболити се излучуваат и преку црниот дроб и преку бубрезите, но најголем дел се излучува преку урината во форма на метаболити.

#### Линеарност/нелинеарност

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

#### Болни постари од 65 години

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

#### Болни со оштетена функција на црниот дроб

Кај болни со благи или умерени нарушувања на црниот дроб (A и B по критериумите Child-Pugh) времето на полуелиминација на есциталопрамот било речиси двојно подолго, а изложеноста на лекот била околу 60% поголема отколку кај болни со нормална функција на црниот дроб (видете го поглавјето 4.2).

#### Болни со оштетена функција на бубрезите

Кај болни со намалена функција на бубрезите ( $CL_{CR}$  10-53 ml/мин.) забележано е подолго време на полуелиминација на рацемичниот циталопрамот и благо зголемување на изложеноста на лекот.

Не е испитувана концентрација на метаболитите во плазмата кај овие болни, но тие би можеле да бидат зголемени (видете го поглавјето 4.2).

### Полиморфизам

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

## **5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА**

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

Компаративните испитувања за токсичноста на есциталопрамот и циталопрамот спроведени врз стаорци укажуваат на појава на кардиотоксичност, вклучувајќи конгестивно срцево затајување по третман од повеќе седмици со дози кои предизвикуваат општа токсичност. Кардиотоксичноста е повеќе во корелација со максималните концентрации во плазмата отколку со системската изложеност на лекот (AUC). Максималните концентрации на есциталопрам во плазмата кои немале таков ефект биле 8 пати повисоки од оние постигнати при клиничка примена, додека AUC на есциталопрамот била само 3 до 4 пати повисока од онаа постигната при клиничка примена.

Вредностите на AUC С-енантиомерот на циталопрамот биле 6 до 7 пати повисоки од оние постигнати при клиничка примена. Таквите наоди веројатно се последица на зголеменото дејство врз биогените амини и нивниот последичен ефект врз примарните фармаколошки својства, односно хемодинамските ефекти (намалување на коронарниот проток) и исхемијата. И покрај сето тоа, точниот механизам на кардиотоксичноста кај стаорците не е познат. Искуствата со клиничката примена на циталопрам и искуствата од клиничките студии спроведени со есциталопрам не укажуваат дека тие ефекти би имале клиничка важност.

При долготрајна употреба на циталопрам и есциталопрам кај стаорци забележана е зголемена содржина на фосфолипиди во ткивата како што се белите дробови, епидидимисот и црниот дроб. Наодите кај епидидимисот и црниот дроб забележани се при дози кои се применуваат кај луѓе. Ефектот е реверзибилен по прекилот на употребата на лекот. Акумулација на фосфолипидите (фосфолипидоза) кај животните забележана е при примена на многу катјонски амбифилни лекови. Не е позната релевантноста на тој феномен кај луѓето.

Испитувањето на развојната токсичност спроведена врз стаорци укажала на ембриотоксични ефекти (намалена тежина на фетусот и реверзибилно одложување на осификацијата) при вредност на AUC поголема од онаа постигната во текот на клиничката примена. Не е забележана зголемена зачестеност на малформации. Преднаталните и постнаталните испитувања укажале на намалено преживување во текот на периодот на лактација, исто така при вредност на AUC поголема од онаа постигната во текот на клиничката примена.

Податоците од испитувањата врз животните покажаа дека циталопрам предизвикува намалување на индексот на плодноста и индексот на бременоста, намалување на број на имплантации и појава на абнормални спермиуми при значително поголемо изложување од изложувањето на луѓето.

Не постојат податоци од испитувањата со животни за есциталопрам поврзани со наведените појави.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ**

#### Јадро на таблетата:

Целулоза, микрокристална  
Силициум-диоксид, колоиден, безводен  
Повидон  
Кармелозанатриум, вмрежена  
Талк  
Магнезиум стеарат.

#### Филм-обвивка:

Хипромелоза  
Боја титаниум диоксид (E171)  
Макрогол.

### **6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ**

Не е применливо.

### **6.3 РОК НА УПОТРЕБА**

4 години.

### **6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Лекот не бара посебни услови за чување.

### **6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)**

28 (2x14) таблети во oPA/Al/PVC//Al блистер.

### **6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ**

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно со локалните прописи.

## **7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје**

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија  
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.  
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**  
ЦИТРАМ 10 mg филм-обложени таблети: 11-756/4
9. **ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**  
ЦИТРАМ 10 mg филм-обложени таблети: 19.12.2017
10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**  
Март, 2022