

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ELICEA/ЕЛИЦЕА 5 mg филм-обложена таблета
ELICEA/ЕЛИЦЕА 10 mg филм-обложена таблета
ELICEA/ЕЛИЦЕА 20 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 6,39 mg, 12,78 mg или 25,56 mg есциталопрам оксалат еквивалентен на 5 mg, 10 mg или 20 mg есциталопрам, соодветно.

Експципиенс:

Секоја филм-обложена таблета содржи 51,3 mg, 102,6 mg или 205,3 mg лактоза.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Опис на таблетата:

Филм-обложените таблети Елицеа од 5 mg се тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети со бела боја и со заоблени рабови.

Филм-обложените таблети Елицеа од 10 mg и 20 mg се овални, биконвексни филм-обложени таблети со бела боја и со разделна линија од едната страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на големи депресивни епизоди.

Терапија на панично растројство со или без агорафобија.

Терапија на социјално анксиозно растројство (социјална фобија).

Терапија на генерализирано анксиозно растројство.

Терапија на опсесивно-компулсивно растројство.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

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

Големи депресивни епизоди

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

Вообичаено треба да поминат 2 до 4 недели за да се постигне дејството на антидепресивот. По повлекување на симптомите, лекувањето треба да продолжи уште најмалку 6 месеци за да се стабилизира состојбата.

Панично растројство со или без агорафобија

Се препорачува лекувањето да започне со почетна доза од 5 mg дневно во тек на една недела, а потоа дозата да се зголеми на 10 mg дневно. Дозата може дополнително да се зголеми до



најмногу 20 mg дневно, во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот. Максималната ефикасност се постигнува по приближно три месеци терапија. Лекувањето трае неколку месеци.

Социјално анксиозно растројство

Вообичаената доза е 10 mg еднаш дневно. Вообичаено треба да поминат 2 до 4 недели до повлекувањето на симптомите. После тоа, во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се намали на 5 mg или да се зголеми до најмногу 20 mg дневно.

Социјалното анксиозно растројство е заболување со хроничен тек, па затоа се препорачува 12-неделно лекување за да се стабилизира одговорот на терапијата. Долготрајната терапија кај пациентите со терапевтски одговор била испитувана во период од 6 месеци, и таа може да се примени кај индивидуални случаи за да се спречи релапс. Треба да се вршат редовни процени на позитивните дејства од третманот.

Социјалното анксиозно растројство е добро дефиниран дијагностички термин за специфично нарушување, кое не смее да се меша со прекумерна срамежливост. Фармакотерапијата е индицирана само ако нарушувањето влијае во голема мера на професионалните и социјалните активности.

Се уште не е утврдено местото на употреба на оваа терапија во споредба со когнитивно бихевиоралната терапија.

Фармакотерапијата е дел од севкупната стратегија на лекувањето.

Генерализирано анксиозно растројство

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

Долготрајната терапија со доза од 20 mg дневно била испитувана кај пациентите со терапевтски одговор во период од најмалку 6 месеци. Придобивките од терапијата и дозата треба да се проценуваат на редовни интервали (погледнете во точка 5.1).

Опсесивно-компулсивно растројство

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

Поради тоа што опсесивно-компулсивното растројство е хронично заболување, пациентите треба да се лекуваат доволно долго за да се обезбеди потполно повлекување на симптомите. Придобивките од терапијата и дозата треба да се проценуваат на редовни интервали (погледнете во точка 5.1).

Постари пациенти (на возраст над 65 години)

Почетната доза изнесува 5 mg еднаш дневно. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 10 mg дневно (погледнете во точка 5.2).

Не била испитувана ефикасноста на есциталопрам за лекување на социјално-анксиозно растројство кај постари пациенти.

Педијатриска популација

Лекот Елицеа не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти на возраст до 18 години (погледнете во точка 4.4).

Ренално нарушување

Кај пациентите со благо или умерено ренално нарушување не е потребно прилагодување на дозата. Се препорачува претпазливост кај пациенти со сериозно нарушена бубрежна функција (CL_{CR} понизок од 30 ml/min.) (погледнете во точка 5.2).

Хепатално нарушување

Кај пациенти со благо или умерено хепатално нарушување се препорачува почетна доза од 5



mg на ден во текот на првите две недели од лекувањето. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до 10 mg дневно. Се препорачува претпазливост и внимателно титрирање на дозата кај пациенти со сериозно нарушена хепатална функција (погледнете во точка 5.2).

Слаби метаболизатори на CYP2C19

Кај пациентите за кои се знае дека се слаби метаболизатори во однос на CYP2C19, се препорачува почетна доза од 5 mg есциталопрам дневно во текот на првите две недели од лекувањето.

Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до 10 mg дневно (погледнете во точка 5.2).

Апстиненцијални симптоми по прекин на лекувањето

Треба да се избегнува нагло прекинување на лекувањето. Дозата на есциталопрам треба постепено да се намалува во текот на една до две недели за да се избегне појава на апстиненцијални симптоми (погледнете во точките 4.4 и 4.8). Доколку по намалувањето на дозата или прекилот на терапијата се појават неподносливи апстиненцијални симптоми, може да се разгледа враќање на претходно препорачаната доза. Потоа, лекарот може да продолжи да ја намалува дозата, но тоа треба да го направи постепено.

Начин на употреба

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

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Истовремената употреба со неселективни, *иреверзибилни* моноаминооксидазата инхибитори (МАО-инхибитори) е контраиндицирана поради ризикот од појава на серотонински синдром со агитација, тремор, хипертермија итн. (погледнете во точка 4.5)

Истовремената употреба на есциталопрам со *реверзибилни* МАО-инхибитори (на пример, моклобемид) или со *реверзибилниот неселективен* МАО-инхибитор линезолид е контраиндицирана поради ризикот од појава на серотонински синдром (погледнете во точка 4.5)

Употребата на есциталопрам е контраиндицирана кај пациентите со продолжен QT интервал или со конгенитален синдром на продолжен QT интервал.

Истовремената употреба на есциталопрам со други лекови кои го продолжуваат QT интервалот е контраиндицирана (погледнете во точка 4.5)

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Следните мерки на претпазливост и посебни предупредувања се однесуваат на целата терапевтска класа на селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRIs).

Педијатриска популација

Лекот Елиџа не треба да се користи за терапија на педијатриска популација. Во клиничките испитувања кај педијатриска популација која била третирана со антидепресиви почесто биле забележани однесувања поврзани со самоубиство (обиди за самоубиство и суицидни мисли), и непријателство (претежно агесија, спротивставување и гнев), во споредба со педијатриска популација третирана со плацебо. Ако врз основа на клиничката потреба, сепак се донела одлука за започнување на терапијата, пациентот треба внимателно да се следи за појава на суицидни симптоми. Покрај тоа, се уште недостасуваат податоци за долгорочната безбедност

кај педијатриска популација во однос на растот, созревањето и когнитивниот и бихевиоралниот развој.

Парадоксална анксиозност

Кај некои пациенти со панично растројство на почетокот на лекувањето со антидепресивите може да се појават засилени симптоми на анксиозност. Оваа парадоксална реакција обично се повлекува во рамки на две недели од континуираната терапија. Се препорачува помала почетна доза за да се намали веројатноста од појава на анксиоген ефект (погледнете во точка 4.2).

Конвулзии

Терапијата со есциталопрам треба да се прекине доколку кај одреден пациент за прв пат се појават конвулзии, или доколку дојде до зголемување на фреквенцијата на конвулзии (кај пациенти со претходна дијагноза на епилепсија). Употребата на селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот треба да се избегнува кај пациенти со нестабилна епилепсија, а пациентите со контролирана епилепсија треба да бидат внимателно следени.

Манија

SSRIs треба да се користат со претпазливост кај пациенти со историја на манија/хипоманија. Терапијата со SSRIs треба да се прекине доколку пациентот влезе во манична фаза.

Дијабетес

Кај пациентите со дијабетес, лекувањето со SSRIs може да ја измени гликемичната контрола (хипогликемија или хипергликемија). Може да биде потребно прилагодување на дозата на инсулинот и/или пероралните хипогликемици.

Самоубиство/мисли за самоубиство или клиничко влошување

Депресијата е поврзана со зголемен ризик од појава на самоубиствени мисли, самоповредување и самоубиство (настани поврзани со самоубиство). Овој ризик постои се додека не дојде до значително подобрување. Имајќи во предвид дека може да не дојде до подобрување во текот на првите неколку или повеќе недели на третманот, пациентите треба да бидат внимателно следени се додека не дојде до посакуваното подобрување. Општа клиничка пракса е дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните фази на закрепнувањето.

Други психијатриски состојби за кои се препорачува есциталопрам исто така може да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на настани поврзани со самоубиство. Покрај тоа, овие состојби може да бидат коморбидни со големо депресивно растројство. Истите мерки на претпазливост при третман на пациенти со големо депресивно растројство треба да се применуваат и при лекување на пациентите со други психијатриски нарушувања.

За пациентите со историја на настани поврзани со самоубиство или оние што покажуваат значителен степен на самоубиствени мисли пред почетокот на терапијата, се знае дека се изложени на поголем ризик од самоубиствени мисли или самоубиствено однесување, и затоа треба да бидат внимателно следени на текот на лекувањето. Една мета анализа на плацебо-контролираните клинички испитувања на антидепресивните лекови кои се користат при психијатриски нарушувања, покажа зголемен ризик од суицидно однесување при терапијата со антидепресиви во споредба со терапијата со плацебо кај пациентите помлади од 25 години.

Терапијата со овој лек треба да биде придружувана со строг надзор на пациентите, особено на оние со висок ризик, и особено на почетокот на третманот и при промените на дозата.

Пациентите (и лицата кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени да ја следат состојбата во однос на појавата на клиничко влошување, суицидно однесување или мисли и невообичаени промени во однесувањето и доколку се присутни овие симптоми, веднаш да побараат медицинска помош.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот/ селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот и на норадреналинот (SSRIs/SNRIs)

може да биде поврзана со развој на акатизија, која се карактеризира со субјективно чувство на непријатен или вознемирувачки немир и потреба за движење, често попратени со неможност за мирно седење или стоење. Овие симптоми најчесто се појавуваат во текот на првите неколку недели на третманот. Кај пациентите што ќе ги развијат овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Хипонатремија

Биле пријавени ретки случаи на хипонатремија во текот на лекувањето со селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот, веројатно како резултат на несоодветното лачење на антидиуретскиот хормон (SIADH), и таа најчесто се повлекува по прекинот на лекувањето. Потребна е претпазливост кај ризичните групи на пациенти како што се постарите лица, лицата со цироза, и доколку лекот се користи во комбинација со други лекови што можат да предизвикаат хипонатремија.

Хеморагија

Постојат извештаи за појава на кожни крварења, како што се ехимози и пурпура, за време на терапијата со селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот. Се препорачува претпазливост кај пациентите кои ги употребуваат овие лекови, особено при истовремената употреба со перорални антикоагуланси, со лекови кои дејствуваат на функцијата на тромбоцитите (на пример, атипични антипсихотици и фенотијазини, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина и нестероидни анти-инфламаторни лекови, тиклопидин и дипиридамола) и кај пациентите кои се склони на крвавење. SSRIs/SNRIs може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (погледнете во точка 4.6, 4.8).

ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

Постои само ограничено клиничко искуство при истовремената употреба на SSRI и ЕКТ, и поради тоа се препорачува претпазливост.

Серотонински синдром

Се препорачува претпазливост кога есциталопрам се употребува истовремено со лекови со серотонергично дејство, како што се триптани (вклучително суматриптан), опиоиди (вклучително трамадол) и триптофан.

Ретко биле пријавени случаи на појава на серотонински синдром, потенцијално животно-загрозувачка состојба, кај пациенти кои истовремено употребувале SSRIs и серотонергични лекови (погледнете во точка 4.5). Комбинацијата на симптоми, како што се агитација, тремор, миоклонус и хипертермија може да го индицира развојот на оваа состојба.

Доколку се појават наведените симптоми терапијата со SSRIs и серотонергични лекови треба веднаш да се прекине и треба да се започне со симптоматска терапија.

Кантарион

Истовремената употреба на SSRIs и хербални лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденца на несакани дејства (погледнете во точка 4.5).

Апстиненцијални симптоми по прекин на лекувањето

Појавата на апстиненцијални симптоми по прекин на лекувањето е доста честа, особено доколку лекувањето се прекине нагло (погледнете во точка 4.8). Во клиничките испитувања несаканите дејства поврзани со прекинот на лекувањето се појавиле кај приближно 25% од пациентите лекувани со есциталопрам и кај 15% од пациентите кои примале плацебо.

Ризикот од појава на апстиненцијални симптоми е зависен од неколку фактори, вклучувајќи ги времетраењето на лекувањето и дозата, како и стапката на намалување на дозата. Најчесто пријавени апстиненцијални симптоми се: вртоглавица, нарушувања на сетилата (вклучувајќи

парестезија и сензации на електрични шокови), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и визуелни нарушувања. Генерално, овие симптоми се благи до умерени, но кај некои пациенти можат да бидат и со посериозен интензитет.

Тие обично се појавуваат во текот на првите неколку денови по прекинот на третманот, но забележани се и многу ретки случаи на појава на наведените симптоми кај пациенти кои што случајно пропуштиле само една доза.

Најчесто овие симптоми се минливи и се повлекуваат во рок од две недели, иако кај некои пациенти тие можат да имаат и продолжено траење (2-3 месеци или повеќе). Поради тоа, при прекинот на лекувањето со есциталограм се препорачува постепено намалување на дозата во текот на неколку недели или месеци, во зависност од потребите на пациентот (погледнете во точка 4.2).

Сексуална дисфункција

Селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs)/ Селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и норепинефрин (SNRIs) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (погледнете во точка 4.8). Постојат извештаи за долготрајна сексуална дисфункција каде што симптомите продолжиле и покрај прекин на терапијата со SSRIs/SNRI.

Коронарна срцева болест

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

Продолжување на QT интервалот

Утврдено е дека есциталограм предизвикува продолжување на QT интервалот кое е дозно зависно. Во пост-маркетиншкиот период биле пријавени случаи на продолжување на QT интервалот и вентрикуларна аритмија, вклучувајќи и torsade de pointes, која појава била претежно пријавена кај пациентите од женскиот пол, пациентите со хипокалемија, или со претходно постоечко продолжување на QT интервалот или со други срцеви заболувања (погледнете во точките 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Се препорачува претпазливост кај пациентите со сериозна брадикардија, скорешен миокарден инфаркт или со декомпензирана срцева слабост.

Нарушувањата на електролитите, како што се хипокалемија или хипомагнезијемија, го зголемуваат ризикот од појава на малигни аритмии и треба да се коригираат пред почетокот на терапијата со есциталограм.

Ако се лекуваат пациенти со стабилна срцева болест, треба да се земе во предвид ЕКГ преглед пред почетокот на лекувањето.

Доколку се појават знаци на срцеви аритмии за време на третманот со есциталограм, лекувањето треба да се прекине и треба да се направи ЕКГ.

Глауком со затворен агол

SSRIs вклучувајќи го и есциталограм може да имаат дејство на големината на зеницата што може да резултира со мидријаза. Ова мидријазно дејство има потенцијал да го намали аголот на окото што резултира со зголемен очен притисок и глауком со затворен агол, особено кај предиспонираните пациенти. Поради тоа, есциталограм треба да се користи со претпазливост кај пациентите со глауком со затворен агол или со историја на глауком.

Лекот Елифеа содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lapp-лактоза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции



Фармакодинамски интеракции

Контраиндицирани комбинации

Иререверзибилни неселективни МАО инхибитори

Пријавени се случаи на сериозни реакции кај пациенти кои истовремено употребувале SSRI и неселективни иререверзибилни моноаминооксидаза инхибитори, како и кај пациенти кои неодамна ја прекинале терапијата со SSRIs и започнале со терапија со МАО инхибитори (погледнете во точка 4.3). Во некои случаи дошло до појава на серотонински синдром (погледнете во точка 4.8).

Есциталопрам е контраиндициран во комбинација со неселективни иререверзибилни МАО инхибитори. Третманот со есциталопрам може да се започне 14 дена по прекилот на третманот со некој неселективен МАО инхибитор. По прекилот на терапијата со есциталопрам потребно е да поминат 7 дена пред да се започне терапијата со некој неселективен иререверзибилен МАО инхибитор.

Реверзибилен, селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)

Поради ризикот од појава на серотонински синдром, комбинацијата на есциталопрам со МАО-А инхибиторот, од типот на моклобемид, е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3). Сепак, ако таа комбинација се покаже како неопходна, лекувањето треба да се започне со најмалата препорачана доза и со построг клинички надзор.

Реверзибилен, неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

Антибиотикот линезолид е реверзибилен, неселективен МАО инхибитор и тој не треба да им се дава на пациенти кои се лекуваат со есциталопрам. Сепак, ако таа комбинација се покаже како неопходна, лекувањето треба да се започне со најмалата препорачана доза и со строг клинички надзор (погледнете во точка 4.3).

Иререверзибилен селективен МАО-Б инхибитор (селегилин)

Потребна е претпазливост при комбинирањето на есциталопрам со селегилин (иререверзибилен МАО-Б инхибитор), поради ризикот од развој на серотонински синдром. Дозите на селегилин до 10 mg дневно биле безбедно ко-администрирани со рацемски циталопрам.

Продолжување на QT интервалот

Не се спроведени фармакокинетски и фармакодинамски студии на комбинацијата на есциталопрам со други лекови што го продолжуваат QT интервалот. Не може да се исклучи појава на адитивно дејство на есциталопрам и на овие лекови. Поради тоа, истовремената употреба на есциталопрам со лекови кои што го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмици од класа IA и III, антипсихотици (на пример, фенотијазински деривати, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, одредени антимикробни лекови (на пример, спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин iv., пентамидин, антималярична терапија, особено халопантрин), одредени антихистаминици (астемизол, хидроксизин, мизоластин), е контраиндицирана.

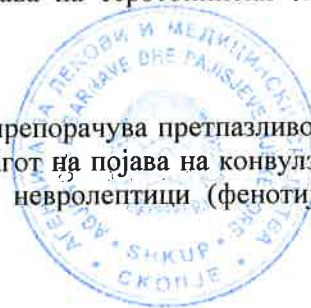
Комбинации за кои е потребна претпазливост

Серотонергични лекови

Ко-администрацијата на серотонергични лекови (на пример, опиоиди (вклучително трамадол) и триптани (вклучително суматриптан), може да доведе до појава на серотонински синдром (погледнете во точка 4.4).

Лекови кои го намалуваат прагот на појава на конвулзии

SSRIs можат да го намалат прагот на појава на конвулзии. Се препорачува претпазливост при истовремената употреба со други лекови кои го намалуваат прагот на појава на конвулзии, на пример, антидепресиви (трициклични антидепресиви, SSRIs), невролептици (фенотијазини,



тиоксанти и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол.

Литиум, триптофан

Пријавени се случаи на зголемени дејства при истовремената употреба на SSRIs со литиум или триптофан, и затоа потребна е претпазливост при истовремената употреба на SSRIs со овие лекови.

Кантарион

Истовремената употреба на SSRIs и хербални лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до зголемена инциденца на несакани дејства (погледнете во точка 4.4).

Хеморагија

Кога есциталопрам се комбинира со перорални антикоагуланти може да дојде до изменети антикоагулантни дејства. Кај пациенти кои употребуваат перорални антикоагуланти потребна е внимателна контрола на коагулациските параметри на почетокот и по прекилот на терапијата со есциталопрам (погледнете во точка 4.4). Истовремената употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) може да ја зголеми тенденцијата за крварење (погледнете во точка 4.4).

Алкохол

Не се очекува појава на фармакодинамски или фармакокинетски интеракции помеѓу есциталопрамот и алкохолот. Сепак, како и со другите психотропни лекови, комбинацијата со алкохол не се препорачува.

Лекови кои предизвикуваат хипокалемија/хипомагнезијемии

Неопходна е претпазливост при истовремената употреба на лекови кои предизвикуваат хипокалемија/хипомагнезијемии, затоа што овие состојки го зголемуваат ризикот од појава на малигни аритмии (погледнете во точка 4.4).

Фармакокинетски интеракции

Влијание на други лекови на фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмот на есциталопрам во најголем дел се посредува од страна на ензимот CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 исто така придонесуваат кон неговиот метаболизам, но во помала мера. Метаболизмот на главниот метаболит S-DCT (деметиран есциталопрам) се смета дека е делумно катализиран од страна на CYP2D6.

Ко-администрацијата на есциталопрам со омепразол со доза од 30 mg еднаш дневно (инхибитор на CYP2C19) резултирала со умерено (приближно 50%) зголемување на плазматската концентрација на есциталопрам.

Ко-администрацијата на есциталопрам со циметидин со доза од 400 mg двапати дневно (умерено потентен општ ензимски инхибитор) резултирала со умерено (приближно 70%) зголемување на плазматската концентрација на есциталопрам. Потребна е претпазливост при истовремената употреба на есциталопрам и циметидин. Може да биде потребно прилагодување на дозата.

Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремената употреба на есциталопрам со инхибитори на CYP2C19 (на пример, омепразол, есомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопразол, тиклопидин) или циметидин. Врз основа на следењето на несаканите дејства во текот на истовременото лекување, може да биде потребно намалување на дозата на есциталопрам (погледнете во точка 4.4).

Влијание на есциталопрам на фармакокинетиката на други лекови

Есциталопрам е инхибитор на ензимот CYP2D6. Потребна е претпазливост при истовремената употреба на есциталопрам и лековите кои во најголем дел се метаболизираат од страна на тој

ензим, и кои што имаат тесен терапевтски индекс, на пример, флекаинид, пропафенон и метопролол (кога се користат за срцева слабост), или со некои лекови кои дејствуваат на ЦНС, и кои исто така во најголем дел се метаболизираат од страна на CYP2D6, на пример, антидепресиви од типот на дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин, или антипсихотици како што се рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да биде потребно прилагодување на дозата.

Ко-администрацијата со дезипрамин или метопролол резултирала во двата случаи со двојно зголемување на плазматските концентрации на овие два CYP2D6 супстрати.

In vitro испитувањата докажаа дека есциталограм може исто така да предизвика и слаба инхибиција на CYP2C19. Се препорачува претпазливост при истовремената употреба на лековите кои се метаболизираат преку CYP2C19.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Достапни се само ограничени клинички податоци во однос на употребата на есциталограм во бременоста.

Во студиите на животни се докажа постоење на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Лекот Елиџа не треба да се користи за време на бременоста, освен ако не е неопходен и само откако ќе се изврши внимателно проценување на ризикот во однос на користа.

Новороденчето треба внимателно да се следи ако мајката го користела лекот Елиџа во подоцнежните фази од бременоста, особено во третиот триместар. Наглото прекинување на терапијата со есциталограм треба да се избегнува за време на бременоста.

Следните симптоми можат да се појават кај новороденчиња чиешто мајки во подоцнежните фази на бременоста користеле некој селективен инхибитор на повторното преземање на серотонинот/селективен инхибитор на повторното преземање на серотонинот и норадреналинот (SSRI/SNRI): респираторен дистрес, цијаноза, апнеа, конвулзии, нестабилна телесна температура, отежнато хранење, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, раздразливост, иритабилност, летаргија, непрекинато плачење, поспаност и отежнато спиење. Овие симптоми можат да укажуваат на серотонергични дејства или на симптоми на повлекување. Во повеќето случаи овие компликации започнуваат непосредно пред или многу брзо (<24 часа) по породувањето.

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

Опсервациските податоци индицираат зголеме ризик (помалку од 2-пати) за постпартална хеморагија по експозиција на SSRI/SNRI во период од 1 месец пред породување (погледнете во точка 4.4, 4.8).

Доење

За есциталограм се смета дека се излачува во мајчиното млеко. Поради тоа, доењето не се препорачува за време на третманот со есциталограм.

Плодност

Податоците од студиите на животни покажуваат дека циталограм може да влијае на квалитетот на спермата (погледнете во точка 5.3).

Извештаите во однос на употребата на некои SSRIs кај луѓето покажале дека влијанието врз квалитетот на спермата е реверзибилно.

Досега не било забележано влијание врз плодноста кај луѓето.



4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Иако било утврдено дека есциталопрам не влијае врз интелектуалните функции или психомоторните способности, секој психоактивен лек може да го промени расудувањето или способностите.

Пациентите треба да се предупредат за можното влијание врз нивната способност за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства најчесто се појавуваат во текот на првата или втората недела од третманот и нивниот интензитет и фреквенција обично се намалуваат при континуирана терапија.

Несаканите дејства кои се поврзуваат со SSRIs, и се исто така пријавени за есциталопрам во плацебо-контролираните клинички студии или како спонтани пост-маркетиншки настани, се наведени подолу според класата на органски системи и честотата на појавување.

Честотите на појавување се земени од клинички студии и не се коригирани според плацебо испитувањата.

Честотата на појавување е дефинирана на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), многу ретки ($\leq 1/10\,000$), или непознато (честотата не може да се утврди од достапните податоци)

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознато
Нарушувања на крвта и лимфното ткиво					тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем				анафилактич на реакција	
Ендокрини нарушувања					несоодветна секреција на АДН, хиперпролактинемија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		намален апетит, зголемен апетит, зголемена телесна тежина	намалена телесна тежина		хипонатремија, анорексија ¹
Психијатриски нарушувања		анксиозност, немир, абнормални сонисшта кај жени: аноргазмија	бруксизам, агитација, нервоза, паничен напад, конфузна состојба	агресија, деперсонализација, халуцинации,	манија суицидни идеи, суицидно однесување ²
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	инсомнија, сомноленција, вртоглавица, парестезија, тремор	нарушување на вкусот, нарушено спиење, синкопа	серотонински синдром	дискинезија, нарушено движење, конвулзии психомоторен немир/ акатизија ¹
Нарушувања на очите			мидријаза, визуелни нарушувања		

Нарушувања на увото и лавиринтот			тинитус		
Срцеви нарушувања			тахикардија	брадикардија	продолжен QT интервал на ЕКГ, вентрикуларна аритмија, вклучувајќи torsades de pointes
Васкуларни нарушувања					ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		синуситис, зевање	епистакса		
Гастроинтестинални нарушувања	гадење	дијареја, констипација, повраќање, сува уста	гастроинтестинални крварења (Вклучувајќи и ректално крварење)		
Хепатобилијарни нарушувања					хепатитис, абнормални тестови на функција на црн дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		зголемено потење	уртикарија, алопеција, исип, пруритус		ехимози, ангиоедеми
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските		артралгија, миалгија			
Ренални и уринарни нарушувања					уринарна ретенција
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите		кај мажи: нарушена ејакулација, импотенција	кај жени: метрорагија, менорагија		галактореа постпартална хеморагија кај мажи: пријапизам
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		замор, пирексија	едем		
Испитувања		зголемена телесна тежина	намалена телесна тежина		абнормални тестови на функција на црн дроб

¹ Овие несакани дејства се пријавени за целата терапевтска класа на SSRIs:

² За време на терапијата со есциталопрам или непосредно по прекилот на терапијата биле пријавени случаи на појава на суицидни идеи и суицидно однесување (погледнете во точка 4.4)

³ Оваа состојба е пријавена за терапевтската класа на SSRIs/SNRIs (погледнете во точка 4.4, 4.6).

Продолжување на QT интервалот

Во пост-маркетиншкиот период биле пријавени случаи на продолжување на QT интервалот и

вентрикуларна аритмија, вклучувајќи и torsade de pointes, која појава била претежно пријавена кај пациентите од женскиот пол, пациентите со хипокалемија, или со претходно постоечко продолжување на QT интервалот или со други срцеви заболувања (погледнете во точките 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, укажуваат на зголемен ризик од појава на скршеници на коските кај пациентите кои примаат SSRIs и TCAs. Механизмот што доведува до овој ризик не е познат.

Апстиненцијални симптоми по прекин на лекувањето

Прекилот на лекувањето со лековите од групата на SSRI/SNRI (особено ако се случи нагло) често доведува до појава на апстиненцијални симптоми. Најчесто пријавени апстиненцијални симптоми се: вртоглавица, нарушувања на сетилата (вклучувајќи парестезија и сензации на електрични шокови), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, пролив, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и визуелни нарушувања. Генерално, овие симптоми се благи до умерени и се повлекуваат сами по себе, но кај некои пациенти можат да бидат посериозни и/или пролонгирани. Поради тоа, ако повеќе не е потребна терапијата со есциталопрам, се препорачува постепено повлекување и намалување на дозата (погледнете во точките 4.2 и 4.4)

Пријавување на несакани дејства.

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 работело за истовремено предозирање и со други лекови. Во повеќето случаи биле пријавени благи симптоми или воопшто не биле пријавени симптоми. Ретко биле пријавени фатални случаи на предозирање само со есциталопрам. Во повеќето случаи се работело за предозирање со истовремено администрирани лекови. Постојат сознанија за земање на дози на есциталопрам од 400 и 800 mg, без појава на било какви сериозни симптоми.

Симптоми

Симптомите кои се забележани кај пријавените предозирања со есциталопрам главно се однесуваат на симптоми поврзани со централниот нервен систем (тие вклучуваат вртоглавица, тремор и агитации до ретки случаи на серотонински синдром, конвулзии и кома), симптоми поврзани со гастроинтестиналниот систем (гадење/повраќање), и симптоми поврзани со кардиоваскуларниот систем (хипотензија, тахикардија, продолжување на QT интервалот и аритмија) и состојби на нарушена рамнотежа на електролити/течности (хипокалемија, хипонатриемија).

Третман

Не постои специфичен противотров. Треба да се обезбеди и одржува проток на респираторните патишта и да се овозможи соодветно снабдување со кислород за да се зачува респираторната функција. Треба да се разгледа употребата на гастрична лаважа и употребата на активен јаглен.

Гастричната лаважа треба да се спроведе што е можно побрзо по пероралната ингестија. Се препорачува следење на срцевите и виталните функции поспратено со општи симптоматски и супортивни мерки. Се препорачува ЕКГ следење во случаите на предозирање кај пациенти со конгестивна срцева слабост/брадиаритмии, кај пациенти кои истовремено употребуваат лекови што го продолжуваат QT интервалот или кај пациенти со изменет метаболизам, на пример, со хепатално нарушување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот АТС код: N06AB10.

Механизам на дејство

Есциталопрам е селективен инхибитор на повторното преземање на серотонинот (5- HT) со висок афинитет за примарното место на врзување. Тој исто така се врзува и за алостеричното место на серотонинскиот транспортер, но со 1000 пати послаб афинитет.

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

Инхибицијата на повторното преземање на 5-HT е единствен веројатен механизам на дејство кој ги објаснува фармаколошките и клиничките ефекти на есциталопрам.

Фармакодинамски ефекти

Во една двојно-слепа, плацебо контролирана ЕКГ студија кај здрави испитаници, промената од почетната вредност на QTc (според корекцијата на Фридеричи) изнесувала 4,3 msec (90% CI: 2.2, 6.4) при доза од 10 mg дневно и 10,7 msec (90% CI: 8.6, 12.8) при доза од 30 mg дневно што е повеќе од максимално препорачаната доза (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9)

Клиничка ефикасност

Големи депресивни епизоди

Во три од четири двојно-слепи, плацебо контролирани краткотрајни (8-неделни) клинички студии била докажана ефикасноста на есциталопрам за акутно лекување на големи депресивни епизоди. Во една долготрајна студија на превенција на релапс, 274 пациенти кај кои имало одговор на терапијата во рамки на почетната 8-неделна отворена фаза на терапијата со есциталопрам со дози од 10 mg или 20 mg дневно, биле рандомизирани да го продолжат лекувањето со есциталопрам со иста доза, или со плацебо, во период од 36 недели. Во оваа студија, кај пациентите кои продолжиле да примаат есциталопрам било потребно значително подолго време до појавата на релапс во текот на тие 36 недели, во споредба со пациентите кои примале плацебо.

Социјално анксиозно растројство

Ефикасноста на есциталопрам била докажана во три краткотрајни (12-неделни) клинички студии и во една 6-месечна студија за превенцијата на релапсот на социјалното анксиозно растројство. Во една 24-неделна студија за одредување на дозата била докажана ефикасноста на дозите од 5 mg, 10 mg и 20 mg есциталопрам.

Генерализирано анксиозно растројство

Дозите на есциталопрам од 10 mg и 20 mg дневно се покажале како ефикасни за лекување на генерализираното анксиозно растројство во сите четири плацебо контролирани студии.

Врз база на севкупните податоци од три слично дизајнирани студии кај 421 пациенти на

терапија со есциталопрам и 419 пациенти на терапија со плацебо, позитивен одговор на терапијата бил забележен кај 47,5% и 28,9% од пациентите соодветно, додека ремисијата е забележана кај 37,1% и 20,8% од пациентите соодветно. Стабилно дејство било забележано уште од првата недела. Одржувањето на ефикасноста на дозата на есциталопрам од 20 mg дневно било докажано во една 24 до 76-неделна, рандомизирана студија на одржување на ефикасноста кај 373 пациенти кои имале одговор во текот на почетната 12-неделна отворена фаза на терапијата.

Опсесивно-компулсивно растројство

Во една рандомизирана двојно-слепа клиничка студија, дозата од 20 mg есциталопрам на ден се разликува во однос на плацебото според вкупниот Y-BOCS резултат забележан по 12 недели. По 24 недели, и дозата од 10 mg и дозата од 20 mg есциталопрам се покажале како поефикасни во споредба со плацебо.

Превенцијата на релапсот била докажана за двете дози на есциталопрам (10 и 20 mg дневно) кај пациентите кои одговорице на терапијата со есциталопрам во текот на 16-неделниот отворен период на студијата, и потоа влегле во 24-неделниот рандомизиран, двојно-слеп, плацебо контролиран период на студијата.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Апсорпцијата е речиси целосна и независна од внесувањето на храна. Просечното време до постигнување на максималната концентрација (среден T_{max}) изнесува 4 часа по повеќекратно дозирање. Како и за рацемскиот циталопрам, се смета дека апсолутната биорасположивост на есциталопрам изнесува приближно 80%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција ($V_{d\beta}/F$) по перорална администрација изнесува приближно 12 до 26 l/kg. Помалку од 80% од есциталопрамот и неговите главни метаболити се врзуваат за плазматските протеини.

Биотрансформација

Есциталопрам се метаболизира во црниот дроб до деметилрани и двојно деметилрани метаболити. И двете групи се фармаколошки активни. Алтернативно, може да дојде до оксидација на азотот со што се создава N-оксид метаболит. И матичната супстанција и метаболитите се излачуваат делумно во форма на глукурониди. По повеќекратно дозирање, просечната концентрација на деметилраните и двојно деметилраните метаболити вообичаено изнесува 28-31% и <5%, од концентрацијата на есциталопрам, соодветно. Биотрансформацијата на есциталопрам во деметилран метаболит е претежно посредувана од страна на CYP2C19. Биотрансформацијата можно е да биде делумно посредувана и од страна на ензимите CYP3A4 и CYP2D

Елиминација

Полу-животот на елиминација ($t_{1/2\beta}$) по повеќекратно дозирање изнесува приближно 30 часа, а пероралниот плазматски клиренс (Cl_{oral}) изнесува приближно 0,6 l/min. Главните метаболити имаат значително подолг полу-живот. Се претпоставува дека есциталопрамот и неговите главни метаболити се излачуваат преку црниот дроб и бубрезите, но најголем дел од дозата се излачува преку урината во форма на метаболити.

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на есциталопрамот е линеарна. Стабилните плазматски нивоа се постигнуваат за приближно 1 недела. Просечните концентрации во стабилна состојба од 50 nmol/l (опсег од 20 до 125 nmol/l) се постигнуваат при дневна доза од 10 mg.

Постари пациенти (>65 години)

За есциталопрам се смета дека побавно се елиминира кај постари пациенти отколку кај

помлади пациенти. Системската изложеност (AUC) е за приближно 50% поголема кај постарите пациенти во споредба со здрави млади волонтери (погледнете во точка 4.2).

Хепатално нарушување

Кај пациенти со благи или умерени хепатални нарушувања (Child-Pugh класа А и Б) полу-животот на есциталограм бил речиси двојно подолг, а изложеноста на лекот била за приближно 60% поголема во споредба со испитаниците со нормална функција на црниот дроб (погледнете во точка 4.2).

Ренално нарушување

Бил забележан подолг полу-живот и благо зголемување на изложеноста на рацемскиот циталограм кај пациенти со намалена бубрежна функција (CL_{cr} 10-53 ml/min.). Не биле проучувани плазматските концентрации на метаболитите, но тие би можеле да бидат зголемени (погледнете во точка 4.2).

Полиморфизам

Забележано е дека лицата кои се слаби метаболизатори на CYP2C19 имаат двојно поголема концентрација на есциталограм во плазмата во однос на добрите метаболизатори. Не била забележана позначајна промена во изложеноста на лекот кај пациентите кои се слаби метаболизатори на CYP2D6 (погледнете во точка 4.2).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Не била спроведена целосна конвенционална серија на претклинички студии за есциталограм, поради тоа што заедничките токсикокинетски и токсиколошки студии спроведени врз стаорци со есциталограм и циталограм, укажале на сличен профил. Поради тоа, сите податоци за циталограм можат да се екстраполираат (применат) на есциталограм.

Во споредбените токсиколошки студии спроведени врз стаорци, есциталограм и циталограм предизвикале кардиотоксичност, вклучувајќи и конгестивна срцева слабост, по терапија од само неколку недели, при употреба на дози кои предизвикуваат општа токсичност. Кардиотоксичноста изгледа дека е повеќе во корелација со максималните плазматски концентрации, отколку со системската изложеност на лекот (AUC).

Максималните плазматски концентрации за кои не бил забележан никаков ефект биле за 8 пати повисоки од постигнатите концентрации при клиничката употреба, додека AUC на есциталограм била само 3 до 4 пати повисока од постигнатата вредност на AUC при клиничката употреба. Вредностите на AUC S-енантиомерот на циталограм биле за 6 до 7 пати повисоки од постигнатите вредности при клиничката употреба. Овие наоди најверојатно се последица на зголеменото дејство врз биогените амини и нивното последично дејство врз примарните фармаколошки својства, што резултира со појава на хемодинамски ефекти (намалување на коронарниот проток) и исхемија. И покрај сето тоа, точниот механизам на кардиотоксичност кај стаорците не е разјаснет. Клиничкото искуство со циталограм и искуствата од клиничките студии со есциталограм, не укажуваат на клиничка поврзаност на тие ефекти.

При долготраен третман на стаорци со циталограм и есциталограм била забележана зголемена содржина на фосфолипиди во одредени ткива, на пример, во белите дробови, епидидимисот и црниот дроб. Наодите кај епидидимисот и црниот дроб биле забележани при изложености на лекот слични на оние кај луѓето. Ефектот е реверзибилен по прекинувањето на терапијата. Акумулација на фосфолипидите (фосфолипидоза) кај животните била забележана при употребата на многу катјонски амфифилни лекови. Не е позната релевантноста на овој феномен за луѓето.

Во една студија на развојната токсичност кај стаорци, ембриотоксичните дејства (намалена тежина на фетусот и реверзибилно одложување на осификацијата), биле забележани при вредности на AUC кои се повисоки од вредностите на AUC кои се постигнуваат при

клиничката употреба. Не била забележана зголемена зачестеност на малформации. Пренаталната и постнаталната студија укажале на намалено преживување во текот на периодот на лактација, при вредности на AUC кои се повисоки од вредностите на AUC кои се постигнуваат при клиничката употреба.

Податоците за животните докажаа дека циталограм предизвикува намалување на индексот на фертилитет и индексот на бременост, намалување на бројот на имплантации на јајце клетки и абнормална семена течност при изложеност која е многу повисока од изложеноста кај луѓето. Не се достапни податоци за животни во врска со овој аспект за есциталограм.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
кросповидон
повидон
микрокристална целулоза
прежелатинизиран пченкарен скроб
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
лактоза монохидрат
макрогол
триацетин

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

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

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Нема посебни барања.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

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



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

5 mg: 11-7868/4

10 mg: 11-7869/2

20 mg: 11-7870/2

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ
НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

27.10.2010/12.12.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2024

