

Збирен извештај за особините на лекот

ESRAM (ЕСРАМ) 10 mg

Филм-обложени таблети

(Escitalopram)

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ESRAM (ЕСРАМ) 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Една филм-обложена таблета содржи 12,775 mg есциталопрам во форма на оксалат (еквивалентно на 10 mg есциталопрам).

За целосен преглед на ексципиентите, погледнете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Овални, длабоко засечени на едната страна и изгравирани со 10 на другата страна, бели филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на големи депресивни епизоди.

Терапија на панични растројства со или без агорафобија.

Терапија на социјално анксиозно растројство (социјална фобија).

Терапија на генерализирано анксиозно растројство.

Терапија на опсесивно-компулзивно растројство.

4.2 Дозирање и начин на примена

Безбедноста при употреба на дневни дози над 20 mg не е докажана.

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

Големи депресивни епизоди

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

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

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

Панични растројства со или без агорафобија



Иницијалната доза од 5 mg дневно се препорачува во првата недела, а потоа дозата се зголемува на 10 mg дневно. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 20 mg на ден. Максимална ефикасност се постигнува после 3 месеци. Терапијата трае неколку месеци.

Социјално анксиозно растројство

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

Социјалното анксиозно растројство е заболување со хроничен карактер и се препорачува терапијата да трае 12 недели за да се постигне соодветниот одговор. Одговорот при долготрајната терапија бил проучуван во текот на 6 месеци и може да се земе во предвид на индивидуална основа за да се спречи рецидив. Придобивките од третманот треба да се преиспитуваат во редовни интервали.

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

Не е направена проценка на оваа терапија во споредба со когнитивната бихејвиорална терапија. Фармакотерапијата е само дел од целокупната терапевтска стратегија.

Генерализирано анксиозно растројство

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

Долготрајната терапија била проучувана во тек на 6 месеци кај пациенти кои примале 20 mg есциталопрам на ден. Придобивките од третманот и дозата треба да се преиспитуваат во редовни интервали (погледнете во делот 5.1).

Опсесивно-компулзивно растројство

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

Бидејќи опсесивно-компулзивното растројство е хронично заболување, пациентите треба да се лекуваат доволно долго за да дојде до повлекување на симптомите. Придобивките од третманот и дозата треба да се преиспитуваат во редовни интервали (погледнете во делот 5.1).

Повозрасни пациенти (> 65 години)

Иницијалната терапија треба да биде 5 mg, еднаш дневно. Во зависност од пациентот дозата може да се зголеми и до 10 mg на ден (погледнете во делот 5.2).



Ефикасноста на есциталопрам при лекување на социјално анксиозно растројство не е испитувана кај повозрасни пациенти.

Деца и адолесценти (< 18 години)

ЕСРАМ не треба да се користи за лекување на деца и адолесценти под 18 годишна возраст (погледнете во делот 4.4).

Намалена бубрежна функција

Кај пациенти со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција не е потребно приспособување на дозата. Се препорачува претпазливо одредување на дозата кај пациенти со сериозна бубрежна инсуфициенција (CL_{CR} помалку од 30 ml/min.) (погледнете во делот 5.2).

Намалена хепатална функција

Иницијална доза од 5 mg дневно во тек на првите 2 недели од лекувањето се препорачува кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција. Во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се зголеми до максимално 10 mg на ден. Се препорачува претпазливо одредување и промена на дозата кај пациенти со сериозна хепатална инсуфициенција (погледнете во делот 5.2).

Слаби метаболизери на CYP2C19

Пациенти за кои е познато дека се слаби метаболизери на CYP2C19, се препорачува иницијална 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 (погледнете во делот 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 кои се јавуваат при прекин на терапијата (погледнете во делот 4.4 и 4.8).

Ако по намалувањето на дозата или по прекилот на лекувањето се појават симптоми кои не можат да се толерираат, треба да се продолжи третманот со претходно препишаната доза. Понатаму, докторот може да продолжи со намалување на дозата, но со помала стапка.

4.3 Контраиндикации

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

Истовремената терапија со неселективни ирверзибилни инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е контраиндицирана поради ризик за појава на серотонински синдром, проследен со појава на агитација, тремор, хипертермија итн. (погледнете во делот 4.5).



Комбинација на есциталопрам со реверзибилни МАО-А инхибитори (пр. моклобемид) или со реверзибилниот неселективен МАО-инхибитор линезолид е контраиндицирана поради ризик од појава на серотонински синдром (погледнете во делот 4.5).

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

Контраиндицирана е истовремената употреба на есциталопрам со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (погледнете во делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Долунаведените предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат на лековите кои припаѓаат на терапевтската група наречена селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин.

Употреба кај деца и кај адолесценти (< 18 години)

Есциталопрам не треба да се користи за лекување деца и адолесценти под 18 годишна возраст. Во клиничките студии била забележана честа појава на суицидално однесување (обид за самоубиство и суицидални мисли) како и непријателското однесување (предоминантна агресија, спротивставување и гнев), кај деца и адолесценти лекувани со антидепресиви во споредба со групата третирана со плацебо. Доколку врз основа на клиничката потреба е донесена одлука за лекување, пациентот треба внимателно да се следи поради евентуалната појава на суицидални симптоми. Дополнително, недостасуваат и податоци за долготрајна безбедност кај деца и адолесценти во однос на растот, созревањето, когнитивниот и бихејвиоралниот развој.

Парадоксална анксиозност

Некои од пациентите 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 (погледнете во делот 4.2).

Напади

Се препорачува прекин на терапијата со овој лек кај секој пациент кај кој што ќе се појават напади (грчеви) за прв пат, или ако се јави зголемување на фреквентноста на грчевите (кај пациенти со предходно дијагностицирана епилепсија). Терапијата со селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин треба да се избегнува кај пациенти со нестабилна (неконтролирана) епилепсија. Пациентите со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат. Терапијата со селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин треба да се прекине ако се зголеми фреквенцијата на грчевите.

Манија

Терапијата со селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин 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 селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин може да ја промени контролата на гликемијата (хипо или хипергликемија). Дозата на инсулинот и/или на оралните хипогликемици треба да се приспособи.

Самоубиство/суицидални мисли или клиничко влошување

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

Другите психијатриски состојби за кои е препишан есциталопрам, исто така, можат да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на суицидно-поврзани настани. Овие состојби може да бидат во коморбитет со големи депресивни растројства. Според тоа истите мерки на претпазливост кои се применуваат при третирање на пациенти со големо депресивно растројство треба да се спроведуваат и при третман на пациенти со други психијатарски нарушувања.

Познато е дека пациентите со претходна историја на суицидално поврзани настани или пациентите кои имале суицидални идеи пред да започнат со терапија се изложени на поголем ризик од суицидни мисли или обиди, затоа треба внимателно да се следат во текот на лекувањето. Метаанализата на плацебо-контролираните клинички испитувања со антидепресиви, кај возрасни пациенти со психијатриски растројства, покажала поголем ризик од суицидално однесување кај пациенти под 25 годишна возраст кои примале антидепресиви во однос на пациенти кои примале плацебо. Се препорачува постојано контролирање на сите пациенти, особено оние со поголем ризик, во тек на терапијата и при промена на дозата.

Пациентите (како и луѓето кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени за потребата за следење на било какво клиничко влошување, суицидално однесување, суицидални мисли, необични промени во однесувањето и веднаш да побараат медицински совет при појава на некој од овие симптоми.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и инхибитори на повторно превземање на норепинефрин и серотонин била поврзана со развој на акатизија, карактеризирана со субјективен непријатен или загрижувачки немир и потреба од почесто движење придружено со неможност за мирно седење или стоење. Веројатноста за појава на овој немир е поголема во првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите кои ги имаат овие симптоми покачувањето на дозата може да биде штетно.



Хипонатриемија

Хипонатриемија најверојатно се јавува поради несоодветна секреција на антидиуретичен хормон, поретко е пријавена при употреба на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и генерално, се повлекува при прекин на терапијата. Претпазливост е потребна кај ризични групи пациенти, како што се повозрасни 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 ехิมози и пурпура, при земање селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин. Потребна е претпазливост кај пациенти кои примаат селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, особено ако истовремено употребуваат и орални антикоагуланти, лекови кои влијаат на функцијата на тромбоцитите (атипични антипсихотици, фенотијазини, трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина, НСАИЛ, тиклопидин, дипиридамола), како и кај пациенти кои имаат тенденција кон крвавење.

ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

Постои ограничено искуство за истовремената употреба на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и ЕКТ, па затоа се препорачува претпазливост при нивна истовремена примена.

Серотонински синдром

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

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

Кантарион

Истовремената употреба на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и на хербални лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденца за несакани дејства (погледнете во делот 4.5).

Симптоми при прекинување на терапијата

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



Ризикот од појава на овие симптоми може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го времетраењето на терапијата и висината на дозата во тек на терапијата, како и стапката на намалување на дозата. Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија и чувство на електричен шок), нарушување на спиењето (инсомнија и интензивни сонови), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност, визуелни нарушувања. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени, но кај некои пациенти може да бидат и со сериозен интензитет.

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

Генерално, овие симптоми се самоограничувачки и обично се повлекуваат во тек на 2 недели, иако кај некои индивидуи 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 (погледнете во делот „Симптоми при прекинување на терапијата“, 4.2).

Коронарна срцева болест

Поради лимитираното искуство, се препорачува претпазлива употреба на овој лек кај пациенти со коронарна срцева болест (погледнете во делот 5.3)

Продолжување на QT интервалот

Откриено е дека есциталограм предизвикува дозно поврзано продолжување на QT интервалот. Случаи на продолжување на QT интервалот и вентрикуларна аритмија вклучувајќи и torsade de pointes, се пријавени за време на постмаркетиншкиот период, предоминантно кај пациенти од женскиот пол, со хипокалемија или со преегзистирачки продолжен QT интервал или други кардијални болести (погледнете во делот 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Треба да се внимава кај пациенти со забележлива брадикардија или кај пациенти со неодамнешен акутен миокардијален инфаркт или со некомпензирачка срцева слабост.

Електролитен дисбаланс како хипокалемија и хипомагнезимија го зголемуваат ризикот од малигни аритмии и треба да се корегираат пред да се започне третманот со есциталограм.

Доколку се третираат пациенти со стабилна кардијална болест, ЕКГ резултатите треба да се земат во предвид пред да се започне третманот.

Доколку се јават знаци на кардијална аритмија додека трае третманот со есциталограм, треба да се прекине третманот и да се направи ЕКГ.

Глауком на затворен агол

Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин вклучувајќи го есциталограм може да имаат ефект врз големината на зениците што резултира со мидријаза. Овај мидријатичен ефект има потенцијал да го стесне аголот на окоото што



резултира со покачување на интраокуларниот притисок и глауком на затворен агол, особено кај пациенти со предиспозиција. Есциталопрам треба да се употребува внимателно кај пациенти со глауком или историја на глауком.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Фармакодинамски интеракции

Контраиндицирани комбинации:

Иреверзибилни неселективни МАОИ

Пријавени се случаи на сериозни реакции кај пациенти кои примале селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин во комбинација со неселективни иреверзибилни моноамино оксидаза инхибитори (МАОИ) и кај пациенти кои во скоро време ја прекинале терапијата со селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и почнале терапија со МАОИ (погледнете во делот 4.3). Во некои случаи пациентот развил и серотонински синдром (погледнете во делот 4.8).

Есциталопрам е контраиндициран во комбинација со неселективни иреверзибилни МАОИ. Терапијата со есциталопрам може да започне 14 дена по прекинувањето на иреверзибилниот МАОИ. Најмалку 7 дена треба да поминат од прекилот на терапијата со есциталопрам пред да се започне со неселективен МАОИ.

Реверзибилен селективен инхибитор на МАО-А (моклобемид)

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

Реверзибилен неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

Антибиотикот линезолид е неселективен МАО инхибитор и не треба да се дава на пациенти кои примаат есциталопрам. Ако комбинацијата е неопходна, треба да се започне со минималната препорачана доза и неопходно е клиничко мониторирање (погледнете во делот 4.3).

Иреверзибилен селективен инхибитор МАО-Б (селегилин)

Во комбинација со селегилин (иреверзибилен селективен инхибитор МАО-Б) потребно е да се зема со претпазливост, поради ризикот од појава на серотонински синдром. Доза на селегилин до 10 mg/ден била безбедно употребувана во комбинација со рацемски есциталопрам.

Продолжување на QT интервал

Фармакокинетички и фармакодинамски студии за есциталопрам при употреба во комбинација со други лекови кои го продолжуваат QT интервалот, не се извршени. Адитивните ефекти на есциталопрам и овие лекови не може да се исклучат. Затоа истовремената употреба на есциталопрам со други лекови кои го продолжуваат QT интервалот, како класа IA и III антиаритмици, антипсихотици (пример: фенотиазински деривати, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, одредени антимикробни агенси, (пример: спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярици како халофантрин), одредени антихистаминици (пример: астемизол, мизоластин), е контраиндицирана.



Комбинации за кои е потребна претпазливост при употреба:

Серотонергични лекови

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

Лекови кои го намалуваат потенцијалот за појава на напади (грчеви)

Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин можат да го намалат потенцијалот за појава на грчеви. Потребна е претпазливост при истовремена примена со други лекови кои можат да го намалат прагот за појава на напад (антидепресиви - трициклични селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, невролептици - фенотијазини, тиоксантени и битурофенони, мефлокин, бупропион и трамадол).

Литиум, триптофан

Пријавени се појави на зголемено дејство на селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин кога биле употребувани заедно со литиум или триптофан и затоа е потребна претпазливо да се употребуваат овие лекови со селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин.

Кантарион

Истовремената употреба на селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и хербални лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да резултира со зголемена инциденца за несакани дејства (погледнете во делот 4.4).

Хеморагија

Може да се јави промена во антикоагулантното дејство кога есциталопрам се комбинира со орални антикоагуланти. Пациентите кои примаат орална антикоагулантна терапија треба внимателно да ја проверуваат коагулацијата кога почнуваат или престануваат со употреба на есциталопрам (погледнете во делот 4.4). Истовремена употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови може да предизвика зголемување на тенденцијата за крварење.

Алкохол

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

Медицински производи кои предизвикуваат хипокалемија/хипомагнезимија

Потребна е претпазливост при истовремена употреба на лекови кои предизвикуваат појава на хипокалемија / хипомагнезимија, бидејќи го зголемуваат ризикот од појава на малигни аритмии (погледнете во делот 4.4)

Фармакокинетски интеракции

Влијание на другите лекови на фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмот на есциталопрам главно е посредуван од CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 може да придонесуваат во метаболизмот, но во помал степен. Метаболизмот на



главниот метаболит S-DCT (деметиран есциталопрам) делумно е катализиран од CYP2D6.

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

Истовремената употреба на есциталопрам и 400 mg циметидин, два пати дневно, (умерено потентен ензимски инхибитор) резултирала со умерено (приближно 70 %) зголемување на плазматските концентрации на есциталопрам. Се препорачува претпазлива администрација на есциталопрам во комбинација со циметидин. Потребно е приспособување на дозите.

Се препорачува претпазливост при истовремена примена со CYP2C19 инхибитори (омепразол, есомепразол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или со циметидин. Може да биде потребна редукција на дозата на есциталопрам, базирана врз следењето на несаканите дејства при истовремена примена.

Влијание на есциталопрам врз фармакокинетиката на другите лекови

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

Истовремената употреба со дезипрамин или со метопролол резултирала, во двата случаи, со двојно зголемување на плазматските концентрации на овие два CYP2D6 супстрата.

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



4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема доволно достапни информации за употребата на есциталопрам кај бремени жени.

Во студии изведени со животни е забележана појава на репродуктивна токсичност (погледнете во делот 5.3). **ЕСРАМ** не треба да се зема во текот на бременоста, освен ако е неопходно и само по внимателна процена на ризикот и придобивката од лекот.

Новородените треба внимателно да се следат ако мајката употребувала есциталопрам во доцна 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 селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин/селективни инхибитори на повторно превземање на норепинефрин и серотонин во доцна бременост: респираторен дистрес, цијаноза, апнеа, грчеви, 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 селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин при бременост, особено во доцниот период на бременоста, го зголемуваат ризикот од појава на перзистентна пулмонарна хипертензија кај новороденчето. Овој ризик бил забележан во приближно 5 случаи од 1000 бремености. Во генералната популација биле забележани 1 до 2 случаи на перзистентна пулмонарна хипертензија во 1000 бремености.

Доење

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

Плодност

Податоците од студии на животни покажале дека циталопрам може да влијае на квалитетот на спермата (погледнете во делот 5.3). Извештаите од употребата кај пациенти кои користеле селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин покажале дека ефектот врз квалитетот на спермата е реверзибилен. Не е забележано влијание врз хуманата плодност.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување со машини

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

4.8 Несакани дејства

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

Табеларна листа на несакани дејства

Познатите несаканите дејства за селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, кои исто така се пријавени и за есциталопрам, во плацебо контролирани клинички студии или постмаркетиншки спонтани пријави, се наведени подолу по органски системи и фреквенција на појавување.



Фреквенциите на појавување се земени од клиничките студии и не се плацебо корегирани. Фреквенциите на појавување 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 со непозната фреквенција на појавување (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Класа на органски систем	Фреквенција на појавување	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непозната фреквенција на појавување	Тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретки	Анафилактичка реакција
Нарушувања на ендокриниот систем	Непозната фреквенција на појавување	Несоодветна секреција на АДХ
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Чести	Зголемен апетит, намален апетит, зголемена телесна тежина
	Помалку чести	Намалена телесна тежина
	Со непозната фреквенција на појавување	Хипонатремија, анорексија ¹
Психијатриски нарушувања	Чести	Анксиозност, немир, абнормални сонисшта, намалено либидо, кај женски: аноргазмија
	Помалку чести	Бруксизам, агитација, нервоза, напад на паника, состојба на конфузија
	Ретки	Агресија, деперсонализација и халуцинација
	Непозната фреквенција на појавување	Манија, самоубиствени идеи, самоубиствено однесување ²
Нарушувања на нервниот систем	Многу чести	Главоболка
	Чести	Несоница, сомноленција, вртоглавица, парестезија и тремор



	Помалку чести	Нарушување на вкусот, проблеми со спиењето, синкопа
	Ретки	Серотонински синдром
	Непозната фреквенција на појавување	Дискинезија, нарушувања на движењето, конвулзии, психомоторен немир/акатисија ¹
Нарушувања на очите	Помалку чести	Мидријаза, нарушувања на видот
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт	Помалку чести	Тинитус
Срцеви нарушувања	Помалку чести	Такихардија
	Ретки	Брадикардија
	Непозната фреквенција на појавување	Продолжување на QT интервалот на електрокардиограм, вентрикуларна аритмија вклучувајќи и torsade de pointes
Васкуларни нарушувања	Непозната фреквенција на појавување	Ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијаспинални нарушувања	Чести	Синузитис, зевање
	Помалку чести	Епитакса
Гастроинтестинални нарушувања	Многу чести	Гадење
	Чести	Дијареа, констипација, повраќање, сува уста
	Помалку чести	Гастроинтестинална хеморагија (вклучувајќи и ректална хеморагија)
Хепатобилиарни нарушувања	Непозната фреквенција на појавување	Хепатитис, абнормални резултати на тестот за функција на црниот дроб
Нарушување на кожата и поткожните ткива	Чести	Зголемено потење
	Помалку чести	Уртикарија, алопеција, осип и

		пруритус
	Непозната фреквенција на појавување	Ехимоза, ангиоедем
Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво	Чести	Атралгија, миалгија
Бубрежни и уринарни нарушувања	Непозната фреквенција на појавување	Уринарна ретенција
Нарушувања на градите и репродуктивниот систем	Чести	Мажи: пореметување на ејакулација, импотенција
	Помалку чести	Жени: метрорагија, менорагија
	Непозната фреквенција на појавување	Галактореа Мажи: пријапизам
Генерални нарушувања и состојба на местото на администрација	Чести	Замор, пирексија
	Помалку чести	Едем

¹ Следните несакани дејства се пријавени за терапевтската група селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин.

² Случаи на суицидални идеи и на суицидално однесување се пријавени за време на терапијата со есциталопрам или набрзо по прекилот на терапијата (погледнете во делот 4.4)

Продолжување на QT интервалот

Случаи на пролонгација на QT интервалот и вентрикуларна аритмија вклучувајќи и torsade de pointes се пријавени во постмаркетиншкиот период, првенствено кај пациенти од женскиот пол, со хипокалемија или со постоечки продолжен QT интервал или други срцеви болести (погледнете во делот 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Ефект на класата

Епидемиолошки студии, главно извршени со пациенти на 50 годишна возраст и повозрасни, покажале зголемен ризик на фрактури на коски кај пациенти кои примаат селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и трициклически антидепресиви. Механизмот кој што води до овој ризик не е познат.

Симптоми при прекинување на терапијата

Прекинувањето на терапијата со селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин/селективни инхибитори на повторно превземање на норепинефрин и



серотонин (особено ако прекинувањето е нагло), често доведува до појава на симптоми карактеристични за прекин на терапијата. Вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија и чувство на електричен шок), нарушување на спиењето (инсомнија и интензивни сонови), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, конфузија, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, иритабилност и визуелни нарушувања се најчесто пријавени реакции. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени и ограничувачки, но кај некои пациенти може да бидат и сериозни по интензитет и/или подолго да траат. Затоа се препорачува, ако терапијата со есциталопрам треба да се прекине, постепено да се намалува дозата, подолг период, според потребата на пациентот (погледнете во делот 4.2 и 4.4).

Пријавување на несакани реакции

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 повеќето случаи предозирањето настанало со употреба на повеќе лекови истовремено. Во голем број случаи се појавиле лесни симптоми или воопшто не се појавиле симптоми. Фатални случаи на предозирање само со есциталопрам ретко се пријавени, предозирањето е обично со повеќе лекови. Есциталопрам во доза од 400 до 800 mg бил аплициран како единствен лек, без појава на сериозни симптоми.

Симптоми

Симптомите кои се пријавени при предозирање со есциталопрам, главно се однесуваат на ЦНС (од вртоглавица, тремор, агитација до ретки случаи на серотонински синдром, конвулзии и кома), ГИТ (гадење/повраќање), кардиоваскуларниот систем (хипотензија, тахикардија, продолжување на QT интервалот и аритмија) и состојба на рамнотежата на течности и електролити (хипокалиемија, хипонатриемија).

Лекување

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

ЕКГ мониторинг е препорачан во случаи на предозирање кај пациенти со конгестивна срцева слабост/брадиаритмија, кај пациенти кои истовремено употребуваат лекови кои го продолжуваат QT интервалот или кај пациенти со нарушен метаболизам, на пример: оштетување на црниот дроб.



5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин

АТС: N06AB10

Механизам на дејство

Есциталопрам е селективен инхибитор на повторно 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 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 риаптејк е единствениот веројатен механизам на дејство, објаснувајќи ги фармаколошките и клиничките дејства на есциталопрам.

Фармакодинамски ефекти

Во една двојно-слепа, плацебо-контрлирана, ЕКГ студија изведена со здрави доброволци, промената од базалната вредност на QT_c (Фридеричија корекција) изнесувала 4.3 ms (90 % CI: 2.2, 6.4) со доза од 10 mg/ден и 10.7 ms (90 % CI: 8.6, 12.8) со супратерапевтска доза од 30 mg/ден (погледнете во делот 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 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 повторно враќање на болеста, 274 пациенти кои одговорице на 8-неделната отворена фаза од терапијата 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 кај пациентите кои продолжиле да примаат есциталопрам е забележан подолг период пред повторно враќање на болеста во наредните 36 недели, за разлика од оние кои продолжиле со плацебо.

Социјално анксиозно растројство

Есциталопрам се докажал дека е ефикасен за лекување на социјално анксиозно растројство во 3 краткотрајни студии (12 недели) како и при 6-месечна студија за испитување на превенција од релапс кај пациенти со социјално растројство. За време на 24-неделна студија за проценка на дозите била утврдена ефикасноста на есциталопрам во дози од 5 mg, 10 mg и 20 mg.

Генерализирано анксиозно растројство

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



Од заедничките податоци од трите студии со сличен дизајн, во кои учествувале 421 пациент, третирани со есциталопрам и 419 третирани со плацебо, терапевтски одговор се јавил кај 47,5 % и 28,9 % од пациентите, последователно, а враќање на болеста било забележано кај 37,1 % и 20,8 % од пациентите, последователно. Ефектот на одржување се појавил во 1-та недела.

Во рандомизирана студија за одржување на ефикасноста, била докажана ефикасноста на есциталопрам во доза од 20 mg/ден во 24-тата до 76-тата недела од студијата, кај 373 пациенти кај кои се јавил одговор во иницијалната 12-та недела од отворената фаза на третманот.

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 и од 10 mg и од 20 mg се покажал дека е поефикасен од плацебо.

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

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

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

Дистрибуција

Видливиот среден волумен на дистрибуција ($V_d, \beta/F$) после орална апликација изнесува 12 до 26 L/kg. Врзувањето за протеините на плазмата е под 80 % за есциталопрам и неговите главните метаболити.

Биотрансформација

Есциталопрам се метаболизира во црниот дроб до деметилрани и дидеметилрани метаболити. И двата се фармаколошки активни. Алтернативно, нитрогенот може да биде оксидиран до форма N-оксид метаболит. 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 %, 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 ($t_{1/2}$) по повеќекратно дозирање изнесува околу 30 часа, а оралниот плазма клиренс (Cl_{oral}) изнесува околу 0,6 L/min. Главните метаболити имаат значително подолг полуживот на елиминација.

Се претпоставува дека есциталограм и главните метаболити се елиминираат на два начина, преку хепарот и преку бубрезите, при што поголем дел се екскретираат како метаболити во урината.

Линеарност

Постои линеарна фармакокинетика. Состојбата на рамнотежа во плазмата се постигнува за 1 недела. Просечно, концентрацијата при состојба на рамнотежа изнесува 50 nmol/L (во опсег 20 до 125 nmol/L) и се постигнува со дневна доза од 10 mg.

Повозрасни пациенти (> 65 години)

Есциталограм кај повозрасни пациенти се елиминира побавно, во споредба со помладите пациенти. Системската изложеност (AUC) е за околу 50 % повисока кај повозрасни, споредено со помлади волонтери (погледнете во делот 4.2).

Намалена хепатална функција

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

Намалена бубрежна функција

При употреба на рацемски циталограм е забележано подолго полувреме на елиминација и минимално покачување во изложеноста, кај пациенти со намалена бубрежна функција (CL_{CR} 10-53 ml/min). Плазматските концентрациите на метаболитите не се испитувани, но може да бидат покачени (погледнете во делот 4.2).

Полиморфизам

Забележано е дека слабите метаболизери, во однос на CYP2C19, имаат двојно повисока плазматска концентрација на есциталограм, како и екстензивните метаболизери. Нема значителна разлика во изложеноста кај слабите метаболизери во однос на CYP2D6 (погледнете во делот 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Не се изведени сите класични претклинички студии со есциталограм, бидејќи поврзаните токсикокинетските и токсиколошките студии со есциталограм и циталограм, изведени кај стаорци, покажале сличен профил. Затоа сите информации за циталограм може да се екстраполираат на есциталограм.

За време на компаративни токсиколошки студии изведени кај стаорци, есциталограм и циталограм предизвикале кардијална токсичност, вклучувајќи конгестивна срцева слабост, по неколкунеделна терапија со дози кои предизвикуваат генерална токсичност. Кардиотоксичноста повеќе корелирала со максималните плазматски концентрации отколку со системската изложеност (AUC). Максималните плазматски концентрации на нивото 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 отколку изложеноста постигната во клиничката употреба. Овие пронајдоци се, веројатно, поврзани со влијанието на биогените амини, односно секундарно до 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 пронајдоци 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. Пронајдоците во епидидимус и хепар се забележани при слични изложувања 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 луѓето.

Во развојните токсиколошки студии кај стаорци била забележана појава на ембриотоксични ефекти (намалена фетална тежина и реверзибилно одложување на осификацијата) при изложување во однос на кое AUC е поголемо од изложувањето при клиничката употреба. Не била забележана зголемена зачестеност на малформации. Пред и постнаталните студии покажале намалено преживување во периодот на лактација, при изложување на повисоко AUC од изложеноста во клиничката употреба.

Студиите изведени со животни покажале дека циталопрам предизвикува намалување индексот на плодност и индексот на бременост, намалување на бројот на имплантации и абнормална сперма кај изложените животни кои примале поголеми дози отколку терапевтските дози наменети за луѓе. Нема достапни податоци од студии изведени со животни за есциталопрам.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Таблетно јадро

Коповидон (Колидон VA 64)

Лактоза монохидрат

Пченкарен скроб

Микрокристална целулоза PH 102

Кроскармелоза натриум

Магнезиум стеарат

Материјал за обложување: Septifilm LP 770:

Хипромелоза (Хидроксипропилметил целулоза E464)

Микрокристална целулоза (E460)

Стеаринска киселина (E570), (од растително потекло)

Титаниум диоксид (E 171)



6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Посебни мерки на чување

Да се чува на температура под 25 °C, во оригиналното пакување.

6.5 Изглед и содржина на амбалажата

ЕСРАМ филм-обложените таблети се спакувани во бели непроѕирни PVC/PE/PVDC-алуминиумски блистери.

28 филм-обложени таблети/ 2 блистери/ кутија (14 филм-обложени таблети/ 1 блистер).

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

Нема посебни барања.

Нема достапни информации за потенцијалот на производот да предизвика несакани ефекти врз животната средина. Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со локалните законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

НОБЕЛ ИЛАЧ САНАЈИИ ВЕ ТИЏАРЕТ А.Ш.,

Претставништво Скопје, С. Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

04.2019

