

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

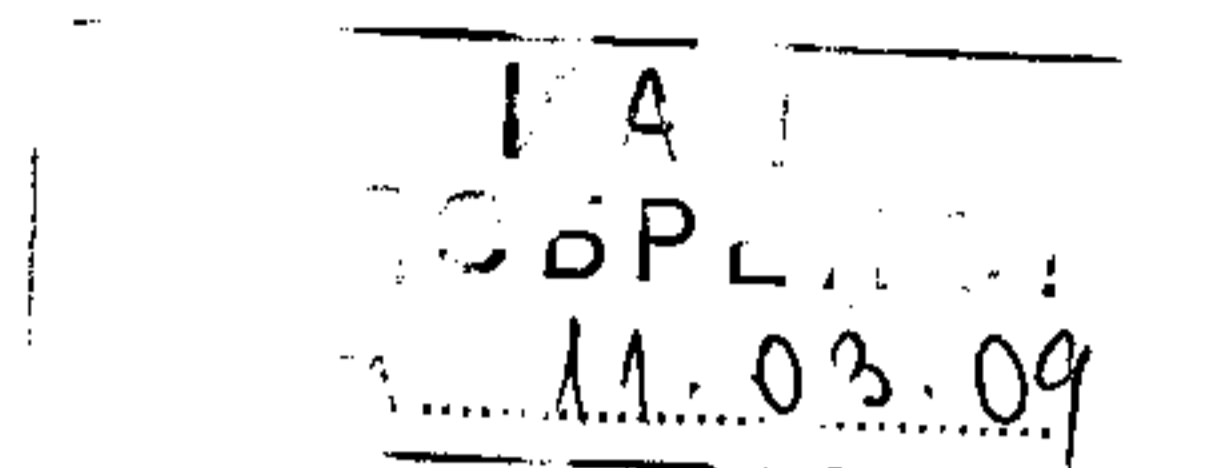
### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есциталон 5 mg филмирани таблетки  
Escitalon 5 mg film-coated tablets

Есциталон 10 mg филмирани таблетки  
Escitalon 10 mg film-coated tablets

Есциталон 15 mg филмирани таблетки  
Escitalon 15 mg film-coated tablets

Есциталон 20 mg филмирани таблетки  
Escitalon 20 mg film-coated tablets



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есциталон 5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)

Помощни вещества: 65,07 mg лактоза (като монохидрат)

Есциталон 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)

Помощни вещества: 86,67 mg лактоза (като монохидрат)

Есциталон 15 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)

Помощни вещества: 130,01 mg лактоза (като монохидрат)

Есциталон 20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)

Помощни вещества: 173,34 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Есциталон 5 mg: Бяла, кръгла филмирана таблетка.

Есциталон 10 mg: Бяла, овална филмирана таблетка с делителна черта от едната страна. Таблетките могат да се делят на две равни половини.

Есциталон 15 mg: Бяла, овална филмирана таблетка с две делителни черти от двете страни. Таблетките могат да се делят на три еднакви половини.

Есциталон 20 mg: Бяла, кръгла филмирана таблетка с разположени на кръст делителни черти от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на еднакви половини или четвъртини.



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността на дневни дози над 20 mg не е установена.

Есциталопрам се прилага като еднократна дневна доза и може да се приема с или без храна.

Обичайната доза е 10 mg еднократно дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 20 mg дневно.

Обикновено са необходими 2-4 седмици за постигане на антидепресивен ефект. Необходимо е лечение най-малко 6 месеца след отшумяване на симптомите с цел консолидиране на постигнатия терапевтичен резултат.

#### Пациенти в напреднала възраст (> 65 години)

Трябва да се има предвид начално лечение с половината от препоръчителната доза и по-ниска максимална доза (вж. точка 5.2).

#### Деца и юноши (<18 години)

Есциталопрам не трябва да се използва за лечение на деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.4).

#### Намалена бъбречна функция

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (CLCR по-малък от 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

#### Намалена чернодробна функция

Препоръчва се начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно. Препоръчва се повишено внимание и особено внимателно титриране на дозата при пациенти с тежко намалена чернодробна функция. (вж. точка 5.2).

#### Слаби метаболитатори на CYP2C19

При пациентите, за които е известно, че са слаби метаболитатори на CYP2C19, препоръчителната начална доза е 5 mg дневно през първите две седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се увеличи до 10 mg дневно (вж. точка 5.2).

#### Симптоми на отнемане при спиране на приема на лечението

Внезапното прекратяване на приема на лекарствения продукт трябва да се избягва. При спиране на лечението с есциталопрам дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко 1-2 седмици, за да се намали риска от симптоми на отнемането (вж. точка 4.4 и 4.8). В случай че след намаляване на дозата или по време на прекратяване на лечението настъпят симптоми, които не могат да бъдат толерирани, може да се обсъди възстановяване на приема на предписаната преди това доза. Впоследствие лекарят може да продължи с постепенно намаляване на дозата.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към есциталопрам или към някое от помощните вещества.



Едновременното лечение с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) е противопоказано поради риск от серотонинов синдром с възбуда, тремор, хипертермия и т.н. (вж. точка 4.5).

Комбинирането на есциталопрам с обратими МАО-А инхибитори (напр. моклобемид) или обратимия неселективен МАО-инхибитор линезолд е противопоказано поради риск от развитие на серотонинов синдром (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба

Следните предупреждения и специални мерки се отнасят за терапевтичния клас на СИОПС (Селективни Инхибитори на Обратното Поемане на Серотонина):

##### Употреба при деца и юноши на възраст под 18 години

Есциталопрам не трябва да се използва за лечение на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидно насочено поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани най-често в клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези лекувани с плацебо. Ако въз основа на клинична необходимост, въпреки всичко се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се проследява внимателно за поява на суицидни симптоми. В допълнение липсват данни за дългосрочна безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческото развитие.

##### Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеации, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупреждени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

##### Епилептични пристъпи

Приемът на лекарствения продукт трябва да се прекрати при всеки пациент, който получи припадъци. Употребата на СИОПС трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да се проследяват внимателно. Приемът на СИОПС трябва да се прекрати, ако има повишаване на честотата на пристъпите.

##### Мания

СИОПС трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за мания/хипомания .

Приемът на СИОПС трябва да бъде прекратен при всеки пациент, който влиза в мания.

##### Диабет



При пациентите с диабет лечението със СИОПС може да повлияе гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да бъде необходимо коригиране на дозата на инсулина и/или пероралните хипогликемични средства.

#### Акатизия/психомоторна възбуда

Употребата на СИОПС/ СИОПН е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятна или тежка възбуда и необходимост от движение, често съпроводено с невъзможност да се седне или остане в изправено положение неподвижно. По-голяма вероятност за настъпване на това състояние има през първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде с тежки последствия.

#### Хипонатриемия

При употребата на СИОПС има редки съобщения за хипонатриемия, вероятно в резултат на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ) и като цяло отминава при прекратяване на терапията. Необходимо е повишено внимание при пациенти, изложени на висок риск, каквито са хората в напреднала възраст, пациентите с чернодробна цироза или пациентите, приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че предизвикват хипонатриемия

#### Хеморагии

При употребата на СИОПС има съобщения за нарушения, свързани с кожно кървене като екхимози и пурпура. Препоръчва се повишено внимание при пациентите, приемащи СИОПС, особено при съпътстващо лечение с перорални антикоагуланти, лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите (напр. атипични антипсихотични средства и фенотиазини, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти с известна склонност за кървене.

#### ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Съществува ограничен клиничен опит относно едновременното приложение на СИОПС и ЕКТ, поради което се препоръчва повишено внимание.

#### Обратими селективни МАО-А инхибитори

Комбинирането на есциталопрам с МАО-А инхибитори като цяло не се препоръчва поради повишения риск от серотонинов синдром (вж. точка 4.5).

#### Серотонинов синдром

Препоръчва се повишено внимание, ако есциталопрам се използва едновременно с лекарствени продукти със серотонинергичен ефект като суматриптан и други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, използващи СИОПС в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинацията от симптоми като възбуда, тремор, миоклонус и хипертермия може да е показателна за развитие на това състояние. В случай че такова състояние настъпи, лечението със СИОПС и серотонинергични лекарствени продукти трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне симптоматично лечение.

#### Жълт кантарион

Едновременната употреба на СИОПС и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишаване на честотата на нежелани реакции (вж. точка 4.5).

#### Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението

Симптомите на отнемане при прекратяване на лечението са чести, особено, ако прекратяването е внезапно (вж. точка 4.8). В клинични проучвания нежеланите реакции, наблюдавани при



прекръпяване на лечението, настъпват при приблизително 25% от пациентите, лекувани с есциталопрам и при 15% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от редица фактори като продължителност на лечението и доза, както и степен на понижаване на дозата. Най-често съобщавани реакции са замаяност, нарушения на сетивността (включително парестезия и усещания като при преминаване на електрически ток), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези симптоми са леки до умерени по тежест, въпреки че при някои пациенти могат да бъдат и тежко изразени.

Симптомите обикновено настъпват през първите няколко дни от прекръпяване на лечението, но има много редки съобщения за проявата им при пациенти, които по невнимание са пропуснали прием на доза.

Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват за 2 седмици, въпреки че при някои пациенти могат да продължат 2-3 месеца и повече. По тази причина се препоръчва постепенно намаляване на дозата на есциталопрам при прекръпяване на лечението за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента (вж. "Симптоми на отнемане при прекръпяване на лечението", точка 4.2).

#### Коронарна болест на сърцето

Поради ограничения клиничен опит се препоръчва повишено внимание при пациенти с коронарна болест на сърцето (вж. точка 5.3).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки вродени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Есциталон.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### **Фармакодинамични взаимодействия**

##### Противопоказани комбинации:

##### *Необратими неселективни MAO инхибитори*

Има съобщения за сериозни лекарствени реакции при пациенти, приемащи СИОПС в комбинация с неселективен, необратим моноаминооксидазен инхибитор (MAOI) и при пациенти, които наскоро са прекратили лечението си със СИОПС и са започнали такова MAOI лечение (вж. точка 4.3). В някои случаи пациентът развива серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Есциталопрам е противопоказан за употреба в комбинация с неселективни, необратими MAOI. Лечението с есциталопрам може да започне 14 дни след прекръпяване на приема на необратим MAOI. Лечението с неселективен необратим MAOI може да започне най-рано 7 дни след прекръпяване на терапията с есциталопрам.

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

Поради риск от серотонинов синдром, комбинацията есциталопрам и MAO-A инхибитор е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако комбинацията е доказано необходима, тя трябва да се започне с минималната препоръчителна доза и при засилено клинично наблюдение.

##### *Обратим, неселективен MAO-инхибитор (линезолид)*

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се прилага при пациенти, лекувани с есциталопрам. Ако комбинацията е доказано необходима, тя трябва да се приложи с минималните дози и при строго клинично наблюдение (вж. точка 4.3).

##### Комбинации изискващи повишено внимание при употреба:

##### *Необратим, селективен MAO-B инхибитор (селегилин)*



Необходимо е повишено внимание при комбинацията със селегилин (необратим MAO-B инхибитор), поради риск от развитие на серотонинов синдром. Дози до 10 mg/ден селегилин са били успешно прилагани едновременно с рацемичен циталопрам.

#### *Серотонинергични лекарствени продукти*

Едновременното приложение със серотонинергични лекарства (напр. трамадол, суматриптан и други триптани) може да доведе до серотонинов синдром.

#### *Лекарствени продукти, понижаващи прага за гърчове*

СИОПС могат да понижат прага за гърчове. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба с други лекарствени продукти, които могат да понижат гърчовия праг (напр. антидепресанти (трициклични, СИОПС), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

#### *Литий, триптофан*

Има съобщения за усилване на ефектите при едновременно приложение на СИОПС с литий или триптофан, като по тази причина едновременното приложение на СИОПС с тези лекарствени продукти трябва да се предприема с повишено внимание.

#### *Жълт кантарион*

Едновременното приложение на СИОПС и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

#### *Хеморагии*

При едновременното приложение на есциталопрам с перорални антикоагуланти може да настъпи промяна в антикоагулантния ефект. На пациентите, приемащи перорална антикоагулантна терапия трябва да бъде приложен внимателен мониторинг на коагулацията при започване или спиране на есциталопрам (вж. точка 4.4).

#### *Алкохол*

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Въпреки това, подобно на другите психотропни лекарствени продукти, не се препоръчва комбинация с алкохол.

#### **Фармакокинетични взаимодействия**

##### Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмът на есциталопрам се медира главно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 също могат да допринесат за метаболизма, макар и в по-малка степен. Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) изглежда отчасти се катализира от CYP2D6.

Едновременното приложение на есциталопрам и омепразол 30 mg веднъж дневно (инхибитор на CYP2C19) води до умерено (приблизително 50%) повишаване на плазмените концентрации на есциталопрам.

Едновременното приложение на есциталопрам и циметидин 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен индуктор) води до умерено (приблизително 70%) повишаване на плазмените концентрации на есциталопрам.

Следователно е необходимо повишено внимание при едновременно използване с инхибитори на CYP2C19 (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин. Може да е необходимо понижаване на дозата на есциталопрам въз основа на мониторинг на нежеланите реакции по време на едновременното лечение.

##### Ефект на есциталопрам върху фармакокинетиката други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на есциталопрам с лекарствени продукти, които се метаболизират



главно от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс, напр. флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използва при сърдечна недостатъчност), или някои лекарствени средства повлияващи ЦНС, които се метаболизират главно от CYP2D6, напр. антидепресанти като дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Корекция на дозата може да бъде оправдана.

Едновременното приложение с дезипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно увеличаване на плазмените нива на тези два CYP2D6 субстрата.

*In vitro* проучвания са демонстрирали, че есциталограм може да предизвика слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

За есциталограм са налични само ограничени клинични данни свързани с експозирани бременности. В проучвания за репродуктивна токсичност, проведени с есциталограм при плъхове, са наблюдавани ембриотоксични ефекти, но е и повишена честотата на малформации (вж. точка 5.3).

Есциталограм не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е напълно необходимо и само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Новородените трябва се наблюдават, в случай че употребата на есциталограм при майката продължава в късните стадии на бременността, особено в третия триместър. По време на бременност трябва да се избягва внезапно спиране на приема на есциталограм.

При новороденото могат да настъпят следните симптоми след употреба на СИОПС/СИОПН от майката в късните стадии на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, припадъци, температурна нестабилност, затруднения в храненето, затруднено сучене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, безпокойство, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и затруднено заспиване. Тези симптоми могат да се дължат на серотонинергични ефекти или симптоми на отнемане. При по-голяма част от случаите усложненията започват незабавно или скоро (<24 часа) след раждането.

##### Лактация

Очаква се, че есциталограм се екскретира в млякото при човек.

По тази причина по време на лечението не се препоръчва кърмене.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания на ефекта на есциталограм върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки че е показано, че есциталограм не засяга интелектуалната функция или психомоторното поведение, всеки психоактивен лекарствен продукт може да наруши способността за преценка или уменията.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалните рискове за повлияване на тяхната способност да шофират и работят с машини.

#### **4.8 Нежелани реакции**

Нежеланите реакции са по-чести през първата и втората седмица от лечението и обикновено намаляват по интензитет и честота в хода на лечението.

Нежеланите лекарствени реакции известни за СИОПС и също така съобщени за есциталограм в плацебо-контролирани проучвания или като спонтанни постмаркетингови събития, са изброени по-долу по системно-органична класификация и според честотата им.

Честотите са взети от клинични проучвания; те не са плацебо-коригирани.



Според честотата нежеланите реакции се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/1000$ ), много редки ( $\leq 1/10000$ ), или с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$ )	Неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)
Изследвания		Повишено тегло	Понижено тегло		Нарушени чернодробни тестове
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	
Нарушения на кръвоносната и лимфна система					Тромбоцитопения
Нарушения на нервната система		Безсъние, сънливост, замаяност, парестезия, тремор	Нарушение на вкуса, нарушения на съня, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии
Нарушения на окото			Мидриаза, нарушения на зрението		
Нарушения на ухото и вътрешното ухо			Тинитус		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, запек, повръщане, сухота в устата	Гастро-интестинални и хеморагии (вкл. ректална хеморагия)		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Ретенция на урината
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Повишено изпотяване	Урикария, алоpecia, обрив, сърбеж		Екхимоза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия			
Нарушения на ендокринната система					Неадекватна секреция на АДХ





Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит, повишен апетит			Хипонатриемия
Съдови нарушения					Ортостатична хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, пирексия	Едем		
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция	
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Мъже: нарушение на еякулацията, импотентност	Жени: метрорагия, менорагия		Мъже: приапизъм, галакторея
Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, абнормни сънища Жени и мъже: понижено либидо жени: аноргазмия	Скърцане със зъби, възбуда, нервност, панически пристъп, обърканост	Агресия, деперсонализация, халюцинации	Мания, Суицидни мисли и суицидно поведение*

\*Има съобщения за суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечението с есциталопрам или скоро след прекратяването му (вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции са съобщени за терапевтичния клас на СИОПС: психомоторна възбуда/акатизия (вж. точка 4.4) и анорексия.

По време на постмаркетинговия период има съобщения за удължаване на QT интервала, предимно при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. Не е установена причинно-следствена връзка.

#### Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението

Прекратяването на приема на СИОПС/СИОПН (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за преминаване на електрически ток), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и нарушения на зрението. Като цяло тези симптоми са доста умерени и самоограничаващи се, въпреки че при някои пациенти могат да бъдат тежки и/или продължителни. По тази причина, когато лечението с есциталопрам не е необходимо, по-добре препоръчва постепенното му прекратяване чрез намаляване на дозите (вж. точка 4.4).

## 4.9 Предозиране

### Токсичност



Клиничните данни за предозиране с есциталопрам са ограничени и много от случаите включват съпътстващо предозиране с други лекарствени продукти. В по-голяма част от случаите има съобщения за леко изразени симптоми или не се съобщава за симптоми. Фатални случаи на предозиране с есциталопрам са съобщавани рядко при самостоятелната му употреба; по-голяма част от случаите включват предозиране със съпътстващо лекарство. Дози от 400 и 800 mg есциталопрам самостоятелно са приемани без каквито и да е тежки симптоми.

#### Симптоми

Съобщенията за предозиране с есциталопрам включват симптоми, които главно са свързани с централната нервна система (вариращи от епилептични пристъпи, замаяност, тремор и възбуда до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревната система (гадене/повръщане), сърдечно-съдовата система (хипотония, тахикардия, удължен QT интервал и аритмия) и нарушения на водно/електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

#### Лечение

Няма специфичен антидот. Осигурете и поддържайте проходими дихателните пътища, подсигурете адекватна оксигенация и дихателна функция. Трябва да се обсъди използването на стомашен лаваж и активен въглен. Стомашната промивка трябва да се направи възможно най-скоро след пероралното поглъщане. Препоръчва се проследяване на сърдечни и жизнени показатели заедно с провеждане на общи симптоматични поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина

АТС-код: N06AB10

#### Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-НТ) с висок афинитет към първичното място на залавяне. Той се захваща също така към алостеричното място на серотониновия транспортер с 1 000 пъти по-нисък афинитет.

Есциталопрам няма афинитет или има нисък афинитет към редица рецептори, включително 5-НТ<sub>1A</sub>, 5-НТ<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецепторите,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -адренорецепторите, хистаминовите H<sub>1</sub>, холинергичните мускаринови, бензодиазепинови и опиоидни рецептори.

Инхибирането на обратното поемане на 5-НТ е единствения възможен механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клинични ефекти на есциталопрам.

#### Клинична ефикасност

##### *Големи депресивни епизоди*

Установено е, че есциталопрам е ефективен при остро лечене на големи депресивни епизоди в три от четири двойно-слепи плацебо-контролирани краткотрайни (8 седмици) проучвания. В едно дългосрочно проучване за предотвратяване на рецидив са рандомизирани 274 пациенти, повлияни по време на началната фаза на 8-седмично отворено лечение с есциталопрам 10 или 20 mg/дневно, да продължат с есциталопрам в същата доза или с плацебо за период до 36 седмици. В това проучване пациентите, получаващи продължения есциталопрам имат значително по-удължено време до рецидив през последвалите 36 седмици в сравнение с пациентите, получаващи плацебо.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция



Абсорбцията е почти пълна и независима от приема на храна. (Средното време за достигане на максимална концентрация (средно  $T_{max}$ ) е 4 часа след многократно дозиране). Подобно на рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде около 80%.

#### Разпределение

Привидният обем на разпределение ( $V_{d,\beta}/F$ ) след перорално приложение е около 12 до 26 l/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и неговите основни метаболити.

#### Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб до деметилirани и дидеметилirани метаболити. И двата вида метаболити са фармакологично активни. Като алтернатива азотът може да бъде окислен до формирането на N-оксиден метаболит. Както изходната субстанция, така и метаболитите се екскретират отчасти като глюкурониди. След многократно дозиране средните концентрации на диметил- и дидиметилметаболитите обикновено са съответно 28-31% и <5% от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам до деметилirани метаболити се медуира първично от CYP2C19. Възможен е и известен принос на ензимите CYP3A4 и CYP2D6 в биотрансформацията.

#### Елиминиране

Полуживотът на елиминиране ( $t_{1/2\beta}$ ) след многократно дозиране е приблизително 30 часа, а пероралният плазмен клирънс ( $Cl_{oral}$ ) е приблизително 0.6 l/min. Основните метаболити имат значимо по-дълъг полуживот. Счита се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират както по чернодробен (метаболитен), така и по бъбречен път, като основната част от дозата се екскретира в урината като метаболити.

Фармакокинетиката е линейна. Равновесните плазмени нива се достигат за около 1 седмица. Средните равновесни концентрации от 50 nmol/l (в интервала от 20 до 125 nmol/l) се достигат при дневни дози от 10 mg.

#### Пациенти в напреднала възраст (> 65 години)

Есциталопрам вероятно се елиминира по-бавно при пациентите в напреднала възраст в сравнение с по-младите пациенти. Системната експозиция (AUC) е около 50 % по-висока при пациентите в напреднала възраст в сравнение с млади здрави доброволци (вж. точка 4.2).

#### Понижена чернодробна функция

При пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане (критерии на Child-Pugh A и B), полуживотът на есциталопрам е около два пъти по-дълъг и експозицията е приблизително 60% по-висока, отколкото при лица с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

#### Понижена бъбречна функция

При рацемичния циталопрам се наблюдава по-дълъг полуживот и минимално повишаване на експозицията при пациенти с понижена бъбречна функция ( $Cl_{cr}$  10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но може да бъдат повишени (вж. точка 4.2).

#### Полиморфизъм

Наблюдавано е, че лошите метаболитатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-високи плазмени концентрации на есциталопрам, отколкото бързите метаболитатори. Не се наблюдава значима промяна в експозицията при лошите метаболитатори по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При есциталопрам не е провеждан пълен конвенционален набор от предклинични проучвания, тъй като свързващите токсикокинетични и токсикологични проучвания, проведени при животни



с есциталопрам и циталопрам показват сходен профил. По тази причина цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана за есциталопрам.

При есциталопрам не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност. Циталопрам (рацемичен) не е генотоксичен при всички *in vivo* и при повечето проведени *in vitro* тестове за генотоксичност.

Проучванията за канцерогенност при перорално приложение на циталопрам при мишки и плъхове показват повишена честота на тънкочревни карциноми при плъхове, което се счита за вероятно свързано с приложението на циталопрам. Не е ясно дали тези резултати могат да бъдат екстраполирани за есциталопрам или неговото влияние върху хора. При сравнителни токсикологични проучвания при плъхове есциталопрам и циталопрам предизвикват сърдечна токсичност, включително застойна сърдечна недостатъчност след третиране за няколко седмици с дози, предизвикващи обща токсичност. Кардиотоксичността по всяка вероятност корелира по-скоро с пиковите плазмени концентрации, отколкото със системната експозиция (AUC).

Пиковите плазмени концентрации на нивото без ефект са в излишък (8-кратен) в сравнение с тези, постигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е само 3 до 4 пъти по-висока от експозицията, постигната при клинична употреба. При циталопрам стойностите на AUC за S-енантиомера са 6 до 7 пъти по-високи от експозицията, постигната при клиничната употреба. Тези резултати вероятно са свързани с прекаленото влияние върху биогенните амини т.е. вторично на основните фармакологични ефекти, което води до хемодинамични ефекти (понижаване на коронарния кръвоток) и исхемия. Все пак точният механизъм на кардиотоксичността при плъхове е неясен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клинични проучвания с есциталопрам не показват, че тези резултати имат клинична връзка.

В някои тъкани като например бял дроб, епидидими и черен дроб е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди след лечение за по-продължителни периоди с есциталопрам и циталопрам при плъхове. Находките при епидидими и черен дроб са наблюдавани при експозиции, сходни на тези при хора. Ефектът е обратим след прекратяване на лечението. Натрупването на фосфолипиди (фосфолипидоза) при животни е наблюдавано във връзка с много катионни амфифилни медикаменти. Не е известно дали този феномен има някакво значимо приложение при хора.

В еволюционно токсикологично проучване при плъхове са наблюдавани ембриотоксични ефекти (понижено фетално тегло и обратимо забавяне на осификацията) при експозиции, които са в условия на AUC, надхвърлящи експозицията, постигната по време на клинична употреба. Не е наблюдавана повишена честота на малформации. Пре- и постнатално проучване показва намалена преживяемост по време на периода на лактацията при експозиции в условията на AUC, надхвърлящи експозицията, постигната по време на клинична употреба.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриева кроскармелоза

Хипромелоза

Магнезиев стеарат

Колоиден безводен силициев диоксид

Обвивка:

Хипромелоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E 171)



Талк

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

OPA-Al-PVC/Al блистери: 18 месеца

HDPE-флакони: 2 години  
6 месеца след първото отваряне на HDPE-флакона

## 6.4 Специални условия за съхранение

OPA-Al-PVC/Al блистери: Да се съхранява под 25 °C.

HDPE-флакони:  
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.  
След отваряне на HDPE-флакона да се съхранява под 25 °C.

## 6.5 Данни за опаковката

OPA-Al-PVC/Al блистери в картонена опаковка:  
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 200 и 500 таблетки

HDPE флакони с PP капачка на винт с десикант: 28, 30, 56, 60, 98, 100 и 250 таблетки

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Словения

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009

