

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Escitil 5 mg film-coated tablets**  
**Escitil 10 mg film-coated tablets**  
**Escitil 15 mg film-coated tablets**  
**Escitil 20 mg film-coated tablets**

Есцитил 5 mg филмирани таблетки  
Есцитил 10 mg филмирани таблетки  
Есцитил 15 mg филмирани таблетки  
Есцитил 20 mg филмирани таблетки

ОДЗБ/ЕНО/1  
ДАТА 1-5477-5480

10.08.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есцитил 5 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg есциталопрам (под формата на оксалат).  
Есцитил 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (под формата на оксалат).  
Есцитил 15 mg: Всяка таблетка съдържа 15 mg есциталопрам (под формата на оксалат).  
Есцитил 20 mg: Всяка таблетка съдържа 20 mg есциталопрам (под формата на оксалат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Есцитил 5 mg: кръгла, бяла, филмирана таблетка.

Есцитил 10 mg: овална (ок. 8,1 x 5,6 mm), бяла, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Есцитил 15 mg: овална (ок. 10,4 x 5,6 mm), бяла, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

Делителната черта служи само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Есцитил 20 mg: овална (ок. 11,6 x 7,1 mm), бяла, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на голям депресивен епизод.

Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Лечение на обсесивно компулсивно разстройство.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността в дневни дози над 20 mg не е установена.

Есцитил се назначава като единична дневна доза и може да се приема с или без храна.

#### Голям депресивен епизод

Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалната реакция на пациента, дозата може да бъде увеличена до максимум 20 mg дневно.

Обикновено са необходими 2-4 седмици, за да се постигне антидепресивният ефект. След като симптомите изчезнат е необходимо лечение в продължение на поне 6 месеца за стабилизиране на резултата.

#### Паническо разстройство с или без агорафобия

Препоръчва се начална доза от 5 mg през първата седмица преди дозата да бъде увеличена на 10 mg дневно. Дозата може да бъде увеличена допълнително до максимум 20 mg дневно, в зависимост от индивидуалната реакция на пациента.

Максималната ефективност се постига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.

#### Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно. Обикновено са необходими 2-4 седмици, за да се постигне облекчаване на симптомите. Впоследствие, в зависимост от индивидуалната реакция на пациента, дозата може да бъде намалена на 5 mg или увеличена до максимум 20 mg дневно.

Социално тревожно разстройство е заболяване с хронично протичане и се препоръчва лечение в продължение на 12 седмици за стабилизиране на резултата. Дългосрочното лечение на пациенти, за които то е необходимо, е изследвано в продължение на 6 месеца и може да се счита, основавайки се на индивидуалните случаи, че предотвратява рецидив; ползите от лечението трябва да бъдат преоценявани периодично.

Социално тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин за конкретно разстройство, което не бива да се бърка с прекомерна срамежливост. Лечението с лекарствени средства е необходимо само, ако разстройството съществено нарушава професионалната и социалната дейност.



Мястото на това лечение спрямо когнитивната поведенческа терапия не е оценено. Лечението с лекарствени продукти е част от цялостна терапевтична стратегия.

#### Генерализирано тревожно разстройство

Първоначалната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалната реакция на пациента, дозата може да бъде увеличена до максимум 20 mg дневно.

Резултатът от дългосрочното лечение е изследван в продължение на минимум 6 месеца при пациенти, получаващи 20 mg на ден. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани периодично (виж т. 5.1).

#### Обсесивно компулсивно разстройство

Първоначалната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалната реакция на пациента, дозата може да бъде увеличена до максимум 20 mg на ден.

Тъй като обсесивно компулсивно разстройство е хронично заболяване, пациентите трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително, за да се гарантира, че симптомите са изчезнали.

Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани периодично (виж т. 5.1).

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

Трябва да се има предвид първоначално лечение с половината от обичайната препоръчвана доза и по-малка максимална доза (виж т. 5.2).

Ефикасността на Есцитил при социално тревожно разстройство не е проучена при пациенти в старческа възраст.

#### Деца и юноши (<18 години)

Есцитил не трябва да се използва при лечение на деца и юноши под 18 години (виж т. 4.4).

#### Намалена бъбречна функция

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със силно намалена бъбречна функция (CLCR под 30 ml/min) (виж т. 5.2).

#### Намалена чернодробна функция

Първоначална доза от 5 mg дневно през първите две седмици на лечението се препоръчва при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. В зависимост от индивидуалната реакция на пациента, дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно. Препоръчва се повишено внимание и особено внимателно титриране на дозата при пациенти със силно намалена чернодробна функция (виж т. 5.2).

#### Слаби метаболитори на CYP2C19

При пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитори на CYP2C19, се препоръчва начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици на лечението. В зависимост от индивидуалната реакция на пациента, дозата може да бъде увеличена до 10 mg на ден (виж т. 5.2).



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

Трябва да се избягва рязкото прекратяване на лечението. При прекратяване на лечението с есциталопрам, дозата трябва постепенно да се намалява в продължение на поне една или две седмици с цел да се намали опасността от появяване на симптоми на отнемане (виж т. 4.4 и т. 4.8). Ако се появят нетърпими симптоми след намаляване на дозата или при прекратяване на лечението, може да се помисли за възобновяване на предписаната преди това доза. Впоследствие лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-постепенно.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към есциталопрам или някое от помощните вещества.

Едновременното лечение с неселективни необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) е противопоказно поради риск от серотонинов синдром с превъзбуденост, тремор, хипертермия и други. (виж т. 4.5).

Комбинирането на есциталопрам с обратими MAO-A-инхибитори (например моклобемид) или обратимия неселективен MAO-инхибитор линезолид е противопоказно поради риск от отключване на серотонинов синдром (виж т. 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Следните специални предупреждения и предпазни мерки са приложими към терапевтичния клас на SSRIs (Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина).

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

Есцитил не трябва да се използва при лечение на деца и юноши под 18 години. Поведение, свързано със самоубийство (мисли и опити за самоубийство), и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) се наблюдават по-често по време на клиничните изпитвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Ако въпреки това въз основа на клинична необходимост се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за поява на суицидни симптоми. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческото развитие.

#### Парадоксална тревожност

Някои пациенти с паническо разстройство може да почувстват повишени симптоми на тревожност в началото на лечението с антидепресанти. Тази парадоксална реакция обикновено затихва в рамките на две седмици при продължително лечение. Препоръчва се ниска начална доза, за да се намали вероятността от анксиогенен ефект (виж т. 4.2).

#### Гърчове

Прилагането на лекарствения продукт трябва да бъде прекратено при всеки пациент, който получи гърчове.





SSRIs трябва да бъдат избягвани при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да бъдат внимателно проследявани. Прилагането на SSRIs трябва да бъде прекратено, ако гърчовете зачестяват.

#### Мания

SSRIs трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза на мания /хипомания.

Приемът на SSRIs трябва да бъде прекратен при всеки пациент, който навлиза в манийна фаза.

#### Диабет

При пациенти, страдащи от диабет, лечението със SSRIs може да промени гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина и/или на пероралните хипогликемични средства.

#### 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 подобрение 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. Други психични заболявания при които есциталопрам се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, 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 предупредени 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.

#### Акатизия/психомоторно безпокойство

Прилагането на SSRIs/SNRIs (инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин) се свързва с появата на акатизия, което се характеризира с относително неприятно или смущаващо безпокойство и нуждата от движение, често придружена от неспособност да се стои или седи неподвижно. Най-голямата вероятност от възникване на това състояние се наблюдава през първите няколко седмици на лечението. Увеличаването на дозата при пациенти, които развиват такива симптоми, може да бъде пагубно.



### Хипонатриемия

При употребата на SSRIs рядко се съобщава за хипонатриемия, вероятно поради неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), и като цяло изчезва при прекратяване на лечението. Трябва да се прилага повишено внимание при пациенти, изложени на риск, например пациенти в старческа възраст, пациенти с цироза или пациенти с едновременно лечение с лекарства, за които е известно, че причиняват хипонатриемия.

### Хеморагия

Съобщава се за кожни хеморагични отклонения, като екхимоза и пурпура, при лечение със SSRIs. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи SSRIs, особено при едновременна употреба с перорални антикоагуланти, с медицински продукти, за които е известно, че засягат тромбоцитната функция (например атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП), тиклопидин и дипиридамомл) и при пациенти със склонност към кървене.

### ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Има недостатъчен клиничен опит със съвместно прилагане на SSRIs и ЕКТ и поради това се препоръчва повишено внимание.

### Серотонинов синдром

Препоръчва се повишено внимание, когато есциталопрам се прилага едновременно с лекарствени продукти със серотонергичен ефект, например суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, използващи SSRIs едновременно със серотонергични лекарствени продукти. Комбинацията от симптоми като превъзбуденост, тремор, миоклонус и хипертермия може да сочи към развитието на това състояние. При възникване на това състояние трябва незабавно да бъде прекратено лечението със SSRIs и серотонергичния лекарствен продукт и да бъде започнато симптоматично лечение.

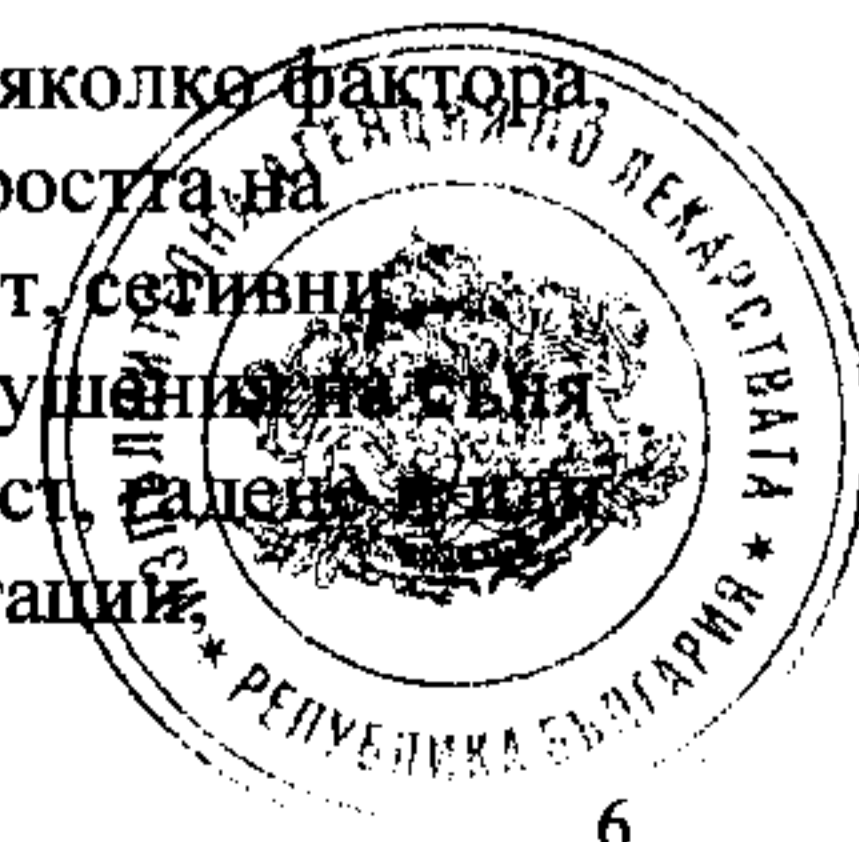
### Жълт кантарион

Едновременното прилагане на SSRIs и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до зачестяване на нежеланите реакции (виж т. 4.5).

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

Симптомите на отнемане при прекратяване на лечението са често срещани, особено ако прекратяването е рязко (виж т. 4.8). По време на клиничните изпитвания наблюдаваните нежелани реакции при прекратяване на лечението възникват средно при 25 % от пациентите, лекувани с есциталопрам, и 15 % от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от възникване на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозировката на лечението и скоростта на намаляване на дозата. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане за електрошок), нарушения на съня (включително безсъние и ярки сънища), превъзбуденост или нервност, главоболие, повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации.



емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти може да са силни. Обикновено се появяват през първите няколко дни след прекратяване на лечението, но много рядко се съобщава за такива симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали доза. Като цяло тези симптоми се самоограничават и обикновено изчезват в рамките на 2 седмици, макар че при някои хора може да бъдат по-продължителни (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва есциталопрам да се намалява постепенно при прекратяване на лечението в продължение на няколко седмици или месеца, според нуждите на пациента (виж т. "Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението", т. 4.2).

#### Коронарна сърдечна болест

Поради недостатъчния клиничен опит се препоръчва повишено внимание при пациенти с коронарна сърдечна болест (виж т. 5.3).

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

#### **Фармакодинамични взаимодействия**

##### Противопоказни комбинации:

##### *Необратими неселективни MAO инхибитори*

Съобщава се за случаи на сериозни реакции при пациенти, получаващи SSRIs в комбинация с неселективен, необратим моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор), и при пациенти, които наскоро са прекратили лечението със SSRIs и са започнали лечение с такъв MAO инхибитор (виж т. 4.3). В някои от случаите пациентът е развил серотонинов синдром (виж т. 4.8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни необратими MAO инхибитори. Лечението с есциталопрам може да започне 14 дни след прекратяване на лечението с необратим MAO инхибитор. След прекратяване на лечението с есциталопрам трябва да изминат поне 7 дни преди да се започне лечение с неселективен необратим MAO инхибитор.

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

Поради опасността от серотонинов синдром, комбинирането на есциталопрам с MAO-A инхибитор е противопоказно (виж т. 4.3). Ако комбинирането се окаже необходимо, то трябва да започне с минималната препоръчана доза и трябва да се приложи 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 комбинирането се окаже необходимо, то трябва да се прилага в минималните дози и при строго клинично наблюдение (виж т. 4.3).

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

При комбиниране със селегилин (необратим MAO-B инхибитор) е необходимо повишено внимание поради риска от развиване на серотонинов синдром. Дозите селегилин до 10 mg/ на ден са прилагани безопасно заедно с рацемичен циталопрам.



## Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

### *Серотонергични лекарствени продукти*

Едновременното прилагане със серотонергични лекарствени продукти (като трамадол, суматриптан и други триптани) може да доведе до серотонинов синдром.

### *Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг*

SSRIs може да понижат гърчовия праг. Препоръчва се повишено внимание, когато се прилагат успоредно други лекарствени продукти, които може да понижат гърчовия праг (например антидепресанти (трициклични, SSRIs), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

### *Литий, триптофан*

Съобщава се за повишен ефект, когато SSRIs се прилагат заедно с литий или триптофан, следователно едновременната употреба на SSRIs с тези лекарствени продукти трябва да се предприема с повишено внимание.

### *Жълт кантарион*

Едновременната употреба на SSRIs и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до зачестяване на нежеланите реакции (виж т. 4.4).

### *Хеморагия*

Комбинирането на есциталопрам с антикоагуланти може да доведе до изменен антикоагулантен ефект. Пациентите на лечение с перорални антикоагуланти трябва да бъдат внимателно наблюдавани по отношение на коагулацията при започването или спирането на есциталопрам (виж т. 4.4).

### *Алкохол*

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Въпреки това, както и при другите психотропни лекарствени продукти, не се препоръчва комбинацията с алкохол.

## **Фармакокинетични взаимодействия**

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

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

Едновременното прилагане на есциталопрам с омепразол 30 mg веднъж дневно (CYP2C19 инхибитор) води до умерено (приблизително 50 %) увеличение на плазмената концентрация на есциталопрам.

Едновременното прилагане на есциталопрам с циметидин 400 mg два пъти на ден (умерено мощен общ ензимен инхибитор) води до умерено (приблизително 70 %) увеличение на плазмената концентрация на есциталопрам.

Следователно трябва да се прилага повишено внимание, когато се използва едновременно с CYP2C19 инхибитори (като омепразол, езомепразол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин. Може да е необходимо намаляване на





дозата есциталопрам въз основа на наблюдението на нежеланите реакции при едновременното лечение.

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

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се повишено внимание, когато есциталопрам се назначава едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от този ензим, и които имат тесен терапевтичен индекс, например флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използват при сърдечна недостатъчност), или някои лекарствени продукти, въздействащи на ЦНС, които се метаболизират основно от CYP2D6, например антидепресанти като дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да се наложи корекция на дозата.

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

Ин витро проучванията показват, че есциталопрам може да причини и 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

Съществуват недостатъчни клинични данни по отношение на прилагането на есциталопрам при бременни жени.

При проведени изследвания на репродуктивната токсичност при плъхове с есциталопрам са наблюдавани ембрио-фето-токсични последствия, но без увеличена честота на малформации (виж т. 5.3).

Есцитил не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо и само след внимателна преценка на рисковете и ползите.

Новородените трябва да бъдат проследявани, ако майката продължава да употребява Есцитил през по-късните етапи на бременността, особено през третото тримесечие. Рязкото прекратяване на лечението трябва да се избягва по време на бременност.

При новородените може да се появят следните симптоми след като майката е употребявала SSRIs/SNRIs в по-късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, нестабилна температура, затруднено хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност и трудно заспиване. Тези симптоми може да се дължат или на серотонергичния ефект или на симптомите на отнемане. В повечето случаи усложненията започват веднага или или скоро (< 24 часа) след раждането.

### Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в човешката кърма.

Следователно не се препоръчва кърмене по време на лечението.



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

Въпреки че есциталопрам е показал, че не засяга интелектуалната функция или психомоториката, всеки психоактивен лекарствен продукт може да влоши преценката или уменията.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалната опасност от повлияване на тяхната способност за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани реакции

Нежеланите реакции са най-чести през първата или втората седмица на лечението и обикновено намаляват по интензивност и честота при продължително лечение.

Нежеланите лекарствени реакции, известни за SSRIs и съобщавани също и за есциталопрам при контролирани с плацебо клинични изпитвания или като спонтанни събития след пускането в продажба, са изброени по-долу по клас система орган и честота.

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

Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), или с неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни).

	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10000$ до <1/1000)	С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни)
Изследвания		Увеличено тегло	Намалено тегло		Абнормни стойности на изследванията на чернодроб- ната функция
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	
Нарушения на кръвта и лимфата					Тромбоцито- пения
Нарушения на нервната система		Безсъние, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор	Вкусови нарушения, нарушен сън, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии
Нарушения на очите			Мидриаза, зрителни нарушения		
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		



Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, запек, повръщане, сухота в устата	Стомашно-чревни хеморагии (включително ректална хеморагия)		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Задържане на урината
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Увеличено изпотяване	Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус		Екхимоза, ангиоедеми
Мускулно-скелетни нарушения, нарушения на съединителната тъкан и костите		Артралгия, миалгия			
Ендокринни нарушения					Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, увеличен апетит			Хипонатриемия
Съдови нарушения					Ортостатична хипотензия
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение		Умора, пирексия	Едем		
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции	
Хепатобилиарни и нарушения					Хепатит
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		Мъже: нарушена еякулация, импотентност	Жени: метрорагия, менорагия		Галакторея Мъже: гиннализъм



Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, ненормални сънища, Жени и мъже: намалено либидо, Жени: аноргазмия	Бруксизъм, превъзбуденост, нервност, панически пристъпи, обърканост	Агресия, Деперсонализация, халюцинации, събития, свързани със самоубийство (виж т. 4.4)	Мания, суицидна идеация и суицидно поведение <sup>1)</sup>
--------------------	--	---	---	---	--

<sup>1)</sup> Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с есциталопрам или скоро след спиране на лечението (виж т. 4.4)”.

Следните нежелани лекарствени реакции се съобщават за терапевтичен клас SSRIs: психомоторно безпокойство /акатизия (виж т. 4.4) и анорексия.

Съобщава се за случаи на удължаване на QT-интервала в периода след пускане в продажба, предимно при пациенти с вече съществуващо сърдечно заболяване. Не е установена причинно-следствена връзка.

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

Прекратяването на лечението със SSRIs/SNRIs (особено, когато е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане за електрически ток), нарушен сън (включително безсъние и ярки сънища), превъзбуденост или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези прояви са леки до умерени и самоограничаващи се, но при някои пациенти може да са силни и /или продължителни. Следователно се препоръчва, когато лечението с есциталопрам вече не е необходимо, да се прилага постепенно спиране чрез намаляване на дозата (виж т. 4.2 и т. 4.4).

## 4.9 Предозиране

### Токсичност

Клиничните данни за предозирането на есциталопрам са ограничени и много от случаите включват едновременно предозиране и на други лекарства. В по-голямата част от случаите се съобщава за леки симптоми или липса на симптоми. Рядко се съобщава за фатални случаи на предозиране само на есциталопрам; по-голямата част от случаите включват предозиране със съпътстващи лекарства. Приемани са дози есциталопрам между 400 и 800 mg без други лекарства и не са довели до никакви тежки симптоми.

### Симптоми

Симптомите, които се наблюдават при съобщаваните случаи на предозиране на есциталопрам, включват такива, свързани предимно с централната нервна система (от замаяност, тремор и превъзбуденост до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревната система (гадене/повръщане), и сърдечно-съдовата система (хипотензия, тахикардия, удължаване на QT интервала, аритмия).





състояния свързани с електролитния баланс/баланса на течностите (хипокалиемия, хипонатриемия).

### Лечение

Няма специфичен антидот. Необходимо е да се възстановят и поддържат дихателните пътища, да се осигури достатъчно снабдяване с кислород и респираторна функция. Трябва да се прецени необходимостта от стомашна промивка и използването на активен въглен. След перорален прием трябва да се направи стомашна промивка при първа възможност. Препоръчва се наблюдение на сърдечните и жизнените показатели заедно с общите симптоматични поддържащи мерки.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина  
АТС-код: N06AB10

#### Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор (5-HT) на обратното захващане на серотонина с висок афинитет към първичното място на свързване. Той се свързва също и с алостеричното място на серотониновия транспортер, с 1000 пъти по-малък афинитет.

Есциталопрам има нисък или никакъв афинитет към няколко рецептори, включително 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецептори, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-адренорецептори, хистаминови H<sub>1</sub>, мускаринови холинергични, бензодиазепинови и опиоидни рецептори.

Инхибирането на обратното захващане на 5-HT е единственият вероятен механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клиничните ефекти на есциталопрам.

#### Клинична ефикасност

##### *Голям депресивен епизод*

Установено е, че есциталопрам е ефективен при лечението на острата фаза на голям депресивен епизод при три от четири двойно-слепи, контролирани с плацебо краткосрочни (8-седмични), изпитвания. В дългосрочно изпитване за предотвратяване на рецидив, 274 пациенти, които са отговорили на лечението по време на първоначалната 8-седмична фаза на лечение в условията на отворен опит с есциталопрам 10 или 20 mg/дневно, са рандомизирани на продължение с есциталопрам на същата доза или на плацебо за срок до 36 седмици. В това изпитване при пациентите, получаващи продължаващото лечение с есциталопрам, се наблюдава значително по-дълъг период до настъпване на рецидив през следващите 36 седмици в сравнение с пациентите, получаващи плацебо.

##### *Социално тревожно разстройство*

Есциталопрам е показал ефективност както при трите краткосрочни (12-седмични) изпитвания, така и при пациентите, отговарящи на лечението, по време на 6-



месечно изпитване за предотвратяване на рецидив на социално тревожно разстройство. Установена е ефективността на 5, 10 и 20 mg есциталопрам по време на 24-седмично изпитване за установяване на дозата.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Есциталопрам в дози от 10 и 20 mg на ден е ефективен в четири от четири плацебо-контролирани изпитвания.

В обобщените данни от три проучвания със сходен дизайн, включващи 421 пациенти, лекувани с есциталопрам, и 419 пациенти, лекувани с плацебо, на терапията са отговорили съответно 47,5 % и 28,9 %, а 37,1 % и 20,8 % са достигнали ремисия. Постоянен ефект е бил наблюдаван от седмица 1.

Поддържането на ефективността на есциталопрам 20mg/дневно е демонстрирано в 24- до 76-седмично рандомизирано изпитване за поддържане на ефективността при 373 пациенти, които са отговорили на лечението през първоначалния 12-седмичен период на лечението в условията на отворен опит.

#### *Обсесивно компулсивно разстройство*

В рандомизирано двойно-сляпо клинично изпитване, есциталопрам 20 mg дневно е показал разлика с плацебо по скалата Y-BOCS общ резултат след 12 седмици. След 24 седмици, есциталопрам 10 и 20 mg дневно показва предимство в сравнение с плацебо.

Предотвратяването на рецидив е демонстрирано за есциталопрам 10 и 20 mg дневно при пациенти, които са отговорили на лечението с есциталопрам по време на 16-седмично открито изпитване и които са навлезли в 24-седмичен рандомизиран двойно-сляп плацебо-контрилиран период.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

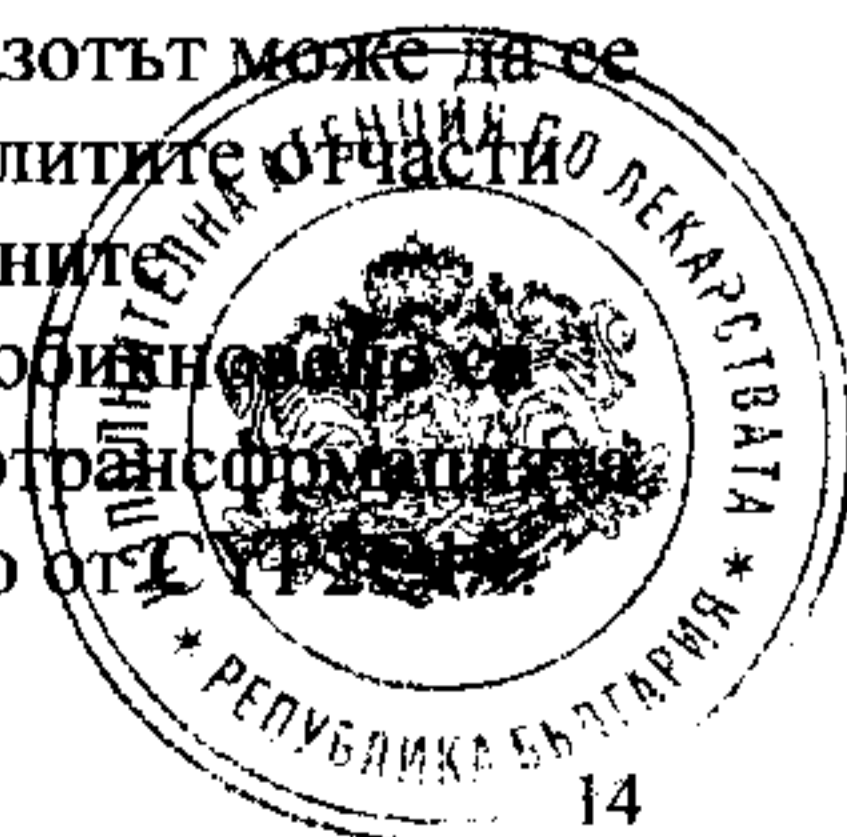
Абсорбирането е почти пълно и не зависи от приема на храна. (Средното време до постигане на максимална концентрация (средно  $T_{max}$ ) е 4 часа след многократно дозиране). Както и рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде около 80 %.

### Разпределение

Очевидният 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 деметилирани и дидеметилирани метаболити. И двата вида са фармакологично активни. Освен това азотът може да се окисли до метаболита азотен окис. Основното съединение и метаболитите отчасти се екскретират като глюкорониди. След многократно дозиране средните концентрации на деметилираните и дидеметилираните метаболити обикновено са съответно 28-31 % и < 5 % от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам до деметилирания метаболит се медуира предимно от CYP2D6. Възможно е известно участие и на ензимите CYP3A4 и CYP2D6.



### Елиминиране

Елиминационният полуживот ( $t_{1/2 \beta}$ ) след многократно дозиране е около 30 часа, а пероралният плазмен клирънс (Cl<sub>oral</sub>) е около 0,6 L/min. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Счита се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират както чрез чернодробните (метаболитни), така и чрез бъбречните пътища, като основната част от дозата се екскретира под формата на метаболити в урината.

Фармакокинетиката е линейна. Стационарните плазмени нива се достигат след около 1 седмица. Средните стационарни концентрации от 50 pmol/L (от 20 до 125 pmol/L) се достигат при дневна доза от 10 mg.

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

Изглежда, че есциталопрам се елиминира по-бавно при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Системната експозиция (AUC) е с около 50 % по-висока при пациентите в старческа възраст в сравнение с млади здрави доброволци (виж т. 4.2).

### Намалена чернодробна функция

При пациентите с леко или умерено чернодробно увреждане (критерии А и В по Child-Pugh), полуживотът на есциталопрам е около два пъти по-дълъг и експозицията е с около 60 % по-висока отколкото при доброволци с нормална чернодробна функция (виж т. 4.2).

### Намалена бъбречна функция

При рацемичния циталопрам е наблюдаван по-дълъг полуживот и минимално увеличение на експозицията при пациенти с намалена бъбречна функция (CL<sub>CR</sub> 10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но може да са увеличени (виж т. 4.2).

### Полиморфизъм

Установено е, че слабите метаболитатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-висока плазмена концентрация на есциталопрам спрямо мощните метаболитатори. При слабите метаболитатори не се наблюдава значителна промяна в експозицията по отношение на CYP2D6 (виж т. 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не е провеждана цялостна конвенционална схема от предклинични изпитвания с есциталопрам, тъй като обединяващите токсикокинетични и токсикологични изпитвания, проведени с плъхове, с есциталопрам и циталопрам показват сходен профил. Следователно цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана към есциталопрам.

При сравнителни токсикологични изпитвания с плъхове, есциталопрам и циталопрам са причинили сърдечна токсичност, включително застойна сърдечна недостатъчност, след лечение в продължение на няколко седмици, като са използвани дозировки, които предизвикват и обща токсичност. Изглежда, че кардиотоксичността корелира с пиковите плазмени концентрации, а не с системната експозиция (AUC).



Пиковите плазмени концентрации на ниво без ефект са надвишавали (8-кратно) тези, постигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е била само 3- до 4-пъти по-висока от експозицията, постигната при клиничната употреба. За циталопрам AUC стойностите за S-енантиомера са били 6- до 7-пъти по-високи от експозицията, постигната при клинична употреба. Констатациите вероятно са свързани с прекалено влияние върху биогенните амини, т.е. вторично на първичните фармакологични ефекти, водещи до хемодинамични ефекти (намаляване на коронарния поток) и исхемия. Точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове, обаче не е ясен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клиничните изпитвания с есциталопрам не показват, че тези констатации имат клиничен корелат.

Наблюдава се увеличено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани, например бял дроб, епидидим и черен дроб след лечение в по-продължителни периоди с есциталопрам и циталопрам при плъхове. Констатациите в епидидима и черния дроб са наблюдавани при експозиции, сходни с тези при хората. Резултатът е обратим след спиране на лечението. Натрупването на фосфолипиди (фосфолипидоза) при животните е наблюдавано във връзка с много катйонни амфифилни лекарства. Не е известно дали това явление има съществено отношение към човека.

В еволюционното изпитване за токсичност при плъхове са установени ембриотоксични последствия (намалено фетално тегло и обратимо забавяне на осификацията) при експозиции в условия на AUC, надхвърлящи експозицията, постигната по време на клиничната употреба. Не е забелязана увеличена честота на малформации. Пред- и пост-натално изпитване показва намалено оцеляване по време на лактационния период при експозиции в условия на AUC, надхвърлящи експозицията, постигната по време на клиничната употреба.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката*

Целулоза, микрокристална (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)

*Филм на таблетката*

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.





### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

oPA/Alu/PVC-Алуминиеви блистери, съдържащи

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x 1, 49, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 200, 500  
таблетки (блистери)

Не всички опаковки ще бъдат пускани на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**EGIS Pharmaceuticals PLC**  
**1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.**  
**УНГАРИЯ**

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

## **10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА**

