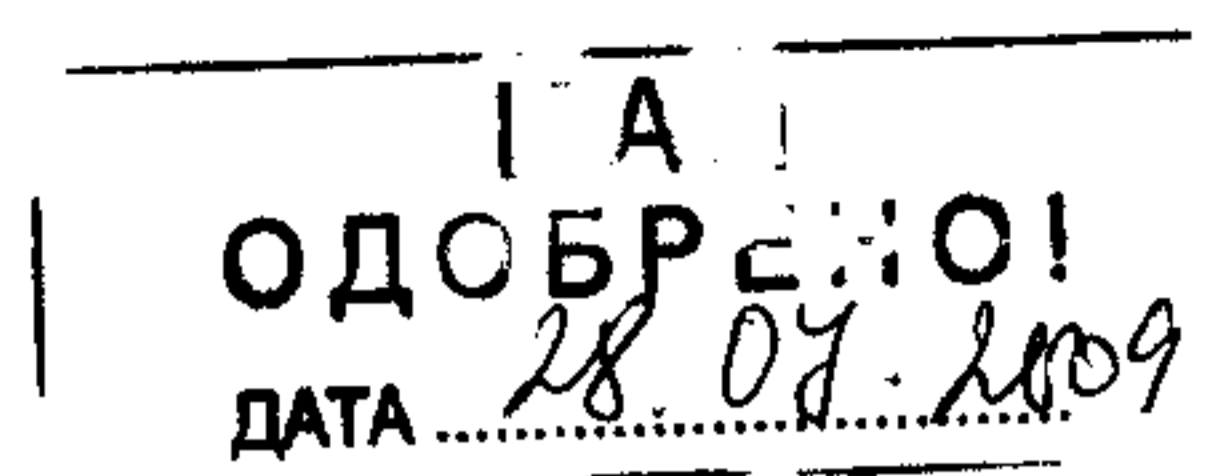


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есциталопрам Плива 5 mg филмирани таблетки
Escitalopram Pliva 5 mg film-coated tablets
Есциталопрам Плива 10 mg филмирани таблетки
Escitalopram Pliva 10 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есциталопрам Плива 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg есциталопрам (като оксалат).

Помощни вещества: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,26 mg лактоза монохидрат.

Есциталопрам Плива 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (като оксалат).

Помощни вещества: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,53 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Есциталопрам Плива 5 mg филмирани таблетки:

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. С надпис N53 от едната страна.

Есциталопрам Плива 10 mg филмирани таблетки:

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. От едната страна с делителна черта, от другата с надпис N54. Таблетките могат да се разделят 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 обесивно-компулсивно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността при дневни дози над 20 mg не е установена.

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

Голям депресивен епизод

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

Обикновено са необходими 2-4 седмици за постигане на антидепресивния ефект. След овладяване на симптомите се налага лечение в продължение на поне 6 месеца за стабилизиране на постигнатия терапевтичен резултат.

Паническо разстройство с или без агорафобия



През първата седмица се препоръчва еднократна дневна доза от 5 mg, която след това да бъде увеличена на 10 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде допълнително намалена до 5 mg или увеличена до максимум 20 mg дневно. Максимална ефективност се постига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.

Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg дневно. Обикновено са необходими 2-4 седмици за да се постигне облекчаване на симптомите. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може допълнително да бъде намалена до 5 mg или увеличена до максимум 20 mg дневно.

Социалното тревожно разстройство е заболяване с хронично протичане и се препоръчва лечение в продължение на 12 седмици за стабилизиране на резултата. Отговорът на дългосрочно лечение е проучван в продължение на 6 месеца и може да се счита, основавайки се на индивидуалните случаи, че води до предотвратяване на рецидив; ползите от лечението трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали.

Социалното тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин за специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекомерна срамежливост. Фармакотерапията е показана, само когато разстройството смущава значимо професионалната и социална дейност. Мястото на лечението в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е оценявано. Фармакотерапията е част от общата терапевтична стратегия.

Генерализирано тревожно разстройство

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

Отговорът на дългосрочното лечение е проучван в продължение поне на 6 месеца при пациенти приемащи 20 mg/ден. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преценявани на постоянни интервали (вж. точка 5.1).

Обсесивно-компулсивно разстройство

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

Тъй като ОКР е заболяване с хронично протичане, лечението на пациентите трябва да продължи достатъчно дълго време до изчезване на симптомите.

Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали (вж. точка 5.1).

Пациенти в напреднала възраст (>65 години)

Да се има предвид начално лечение с половината от обичайно препоръчваната доза и по-ниска максимална доза (вж. точка 5.2).

Ефективността на есциталопрам при социално тревожно разстройство не е проучена при пациенти в напреднала възраст.

Деца и юноши (<18 years)

Есциталопрам не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 години, тъй като няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността му при тази възрастова група (вж. точка 4.4).

Намалена бъбречна функция

При пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност не се налага корекция на дозата. Повишено внимание се изисква при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (CL_{CR} 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 лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност. 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 увредена чернодробна функция (вж. точка 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 седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно (вж. точка 5.2).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението

Трябва да се избягва внезапно прекратяване на лечението. При прекратяване на лечението с есциталопрам, дозата трябва да бъде постепенно намалявана в продължение на поне една до две седмици с цел да се намали риска от симптоми на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). В случай на възникване на неприемливи симптоми след намаляване на дозата или прекъсване на лечението, може да се обмисли възобновяване на приема на преди това предписаната доза. В последствие лекарят би могъл да продължи намаляването на дозата, но по-последователно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към есциталопрам или към някое от помощните вещества.

Едновременното лечение с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано поради риск от серотонинов синдром с ажитираност, тремор, хипертермия и др. (вж. точка 4.5). Комбинирането на есциталопрам с обратими MAO-A инхибитори (напр. моклобемид) или обаримия неселективен MAO-инхибитор линезолид е противопоказано поради риск от отключване на серотонинов синдром (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Употреба при деца и юноши на възраст под 18 години

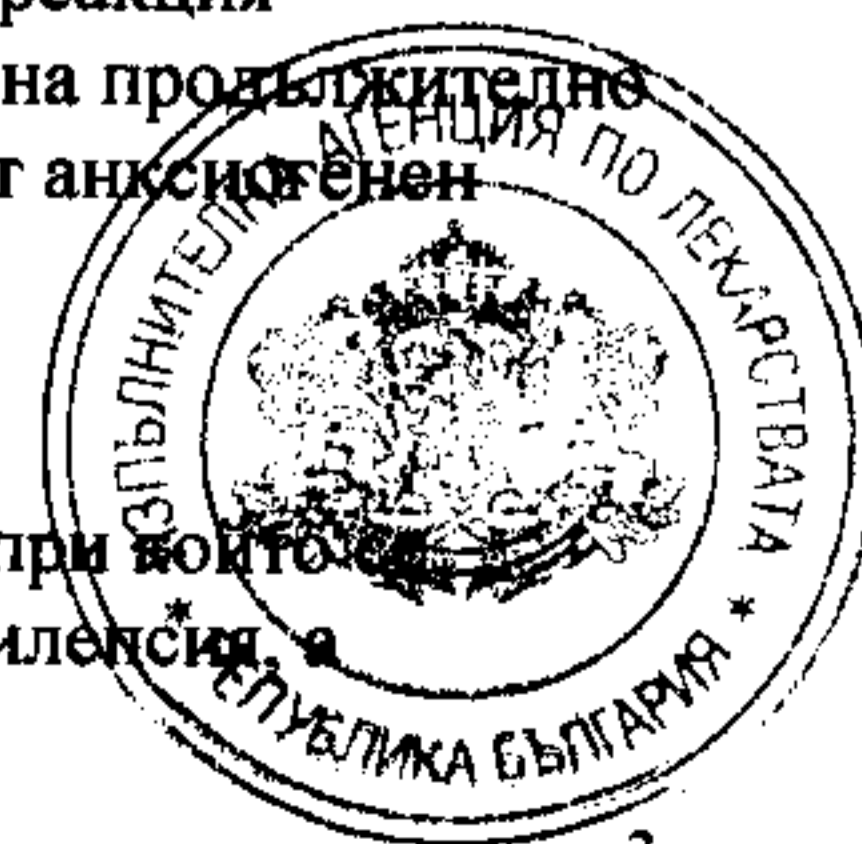
Есциталопрам не трябва да бъде използван за лечение на деца и юноши под 18 години, тъй като няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността му при тази възрастова група. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (преобладаващо агресия, противопоставяне и гняв) са били по-често наблюдавани при клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти в сравнение с такива, приемали плацебо. Ако основавайки се на клиничната необходимост, въпреки всичко се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран за поява на суицидни симптоми. В допълнение, липсват дългосрочни данни за безопасността при деца и юноши, касаещи растежа, съзряването, когнитивното и поведенческото развитие.

Парадоксална тревожност

При някои пациенти с паническо разстройство може да се наблюдава засилване на тревожността в началото на лечението с антидепресанти. Тази парадоксална реакция обикновено отзвучава в продължение на около две седмици при провеждане на продължително лечение. Препоръчва се ниска начална доза с цел да е намали вероятността от анксиогенен ефект (вж. точка 4.2).

Гърчове

Приемът на лекарствения продукт следва да се прекрати при всеки пациент, при който се появят гърчове. СИОПС трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия.



Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на СИОПС/СНРИ се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или мъчително неспокойствие и необходимост от често движение, съпроводена с невъзможността да се седи или да се стои неподвижно. Това е най-вероятно да се появи през първите няколко седмици на лечението. При пациенти, които развият тези симптоми, увеличението на дозата би могло да бъде вредно.

Серотонинов синдром

Препоръчително е повишено внимание при успоредното прилагане на есциталопрам с лекарствени продукти, които имат серотонинергични ефекти като суматриптан и други триптани, трамадол и триптофан. В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, използващи СИОПС успоредно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация от симптоми като неспокойствие, тремор, миоклонус и хипертермия са показателни за развитието на това състояние. Ако това възникне, лечението със СИОПС и серотонинергичния лекарствен продукт трябва да се прекрати незабавно и да се започне симптоматично лечение.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението

Симптомите на отнемане при спиране на лечението за често срещани, особено в случаите на внезапно прекъсване (вж. точка 4.8). При клиничните проучвания нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при прекъсване на лечението, са регистрирани приблизително при 25% от пациентите лекувани с есциталопрам и при 15% от пациентите приемащи плацебо. Рискът от поява на симптоми на отнемане би могъл да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечение, както и темпото на редуциране на дозата. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за удар от електрически ток), смущения на съня (включително безсъние и прекомерно сънуване), ажитирамост или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални разстройства са най-често докладваните реакции. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но въпреки това при някои пациенти те биха могли да бъдат тежки по характер.

Тези симптоми обичайно настъпват в рамките на първите няколко дни след прекъсване на лечението, но съществуват и редки доклади за подобни симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали дозата.

Най-общо тези симптоми са със самозатихващ характер и обикновено отзвучават в рамките на две седмици, но при някои пациенти те могат да бъдат по-продължителни (2-3 месеца или повече). Следователно се препоръчва есциталопрам да бъде постепенно намаляван при прекъсване на лечението за период от няколко седмици или месеци в зависимост от нуждите на пациента (вж. Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението, точка 4.2).

Коронарна болест

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

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лапп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсирбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказни комбинации:

Необратими неселективни MAO-инхибитори

Има съобщения за сериозни реакции при пациенти, приемали СИОПС в комбинация с неселективен необратим моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор), както и при пациенти наскоро прекратили приема на СИОПС и започнали лечение с такива MAO-



инхибитори (вж. точка 4.3). В някои от случаите пациентът е развил серотонинов синдром (вж. точка 4.8)

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни необратими МАО-инхибитори. Лечението с есциталопрам следва да започне 14 дни след прекратяване приема на необратими МАО-инхибитори. Лечение с неселективни необратими МАО-инхибитори може да започне най-рано 7 дни след прекратяване приема на есциталопрам.

Обратим селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)

Поради риск от серотонинов синдром, комбинирането на есциталопрам с МАО-А инхибитор като моклобемид не се препоръчва (вж. точка 4.3). Ако такава комбинация е доказано нужна, тя трябва да се започне при най-ниската препоръчвана доза и при засилено клинично наблюдение.

Обратим неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид представлява обратим неселективен МАО-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти лекувани с есциталопрам. В случай на необходимост от комбиниране с есциталопрам, антибиотикът трябва да се дава в минимални дози и при строго клинично наблюдение (вж. точка 4.3).

Необратим МАО-В инхибитор (селегилин)

При комбиниране със селегилин (необратим МАО-В инхибитор) се изисква повишено внимание поради риска от развитие на серотонинов синдром. Селегилин е бил прилаган безопасно в доза до 10 mg/ден едновременно с рацемичен циталопрам.

Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти:

Едновременната употреба със серотонинергични лекарствени продукти (напр. трамадол, суматриптан и други триптани) може да предизвика серотонинов синдром.

Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг

СИОПС могат да понижат гърчовия праг. Препоръчително е повишено внимание при успоредно прилагане на други лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг (например антидепресанти (трициклични, СИОПС), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлоквин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Има съобщения за усилване на ефекта при едновременната употреба на СИОПС и литий или триптофан, поради което успоредното използване на СИОПС и тези лекарствени продукти трябва да се предприема с повишено внимание.

Жълт кантарион

Едновременната употреба на СИОПС и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика по-висока честота на нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Хеморагии

При комбиниране на есциталопрам с перорални антикоагуланти може да настъпи промяна в антикоагулантния ефект. При пациентите, получаващи антикоагулантно лечение, трябва внимателно да се мониторира коагулационния статус при започване или спиране на есциталопрам (вж. точка 4.4).

Алкохол

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Както при други психотропни лекарствени продукти обаче, комбинацията с алкохол не е препоръчителна.

Фармакокинетични взаимодействия



Повлияване на фармакокинетиката на есциталопрам от други лекарствени продукти

Метаболизмът на есциталопрам се медира основно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 могат също да имат отношение към метаболизма на есциталопрам, но в по-малка степен. Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) изглежда частично се катализира от CYP2D6.

Едновременното приложение на есциталопрам с омепразол 30 mg еднократно дневно (инхибитор на CYP2C19) води до умерено (приблизително 50 %) увеличение на плазмените концентрации на есциталопрам.

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

Следователно, изисква се повишено внимание при едновременна употреба с CYP2C19 инхибитори (наприер омепразол, езомепразол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин. Въз основа на мониторирането на страничните ефекти при едновременно лечение може да се наложи намаление на дозата на есциталопрам.

Ефект на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

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

Едновременното приложение с дезипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно увеличаване на плазмените концентрации на тези два CYP2D6 субстрата. *In vitro* проучванията показват, че есциталопрам може също така да предизвика слабо инхибиране на CYP2C19.

Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Съществуват ограничен брой данни за прилагането на есциталопрам при бременни жени. При проучвания за репродуктивна токсичност у плъхове, проведени с есциталопрам, са наблюдавани ембрио-фето-токсични ефекти, но не и повишена честота на малформации (вж. точка 5.3). Есциталопрам не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо и само след внимателна преценка за съотношението риск/полза.

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката е приемала есциталопрам през късните етапи на бременността, особено през третия триместър. Внезапното прекъсване на приема трябва да се избягва по време на бременност.

Следните симптоми биха могли да се наблюдават при новородени, чиито майки са приемали СИОПС/СНРИ в късните етапи на бременността: респираторен дистрес синдром, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, трудности при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност и затруднено заспиване. Тези симптоми биха могли да се дължат на серотонинергични ефекти или симптоми на отнемане. В болшинството случаи усложненията започват веднага или скоро (< 24 часа) след раждането.

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в майчиното мляко. 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 уврежда интелекта или психомоториката, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне преценката или уменията. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за потенциален риск от повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, известни за СИОПС и също така докладвани за есциталопрам от плацебо-контролирани клинични проучвания или като спонтанни пост-маркетингови събития са изброени по-долу по системно-органна класификация и честота. Честотите са взети от клинични проучвания, те не са плацебо-коригирани. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|--|-------------|--|--|---------------------|--|
| Изследвания | | Увеличено тегло | Намалено тегло | | Абнормни стойности от функционално изследване на черния дроб |
| Сърдечна нарушения | | | Тахикардия | Брадикардия | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | | | Тромбоцитопения |
| Нарушения на нервната система | | Инсомния, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор | Вкусови нарушения, разстройство на съня, синкоп | Серотонинов синдром | Дискинезия, двигателно разстройство, конвулсии |
| Нарушения на очите | | | Мидриаза, визуални нарушения | | |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | | Тинитус | | |
| Респираторни, гръдни 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 | | | | | |



| | | | | | |
|---|--|---|---|--|--|
| пикочните пътища | | | | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Увеличено потене | Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус | | Екхимоза, ангиоедеми |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | Артралгия, миалгия | | | |
| Нарушения на ендокринната система | | | | | Неадекватна секреция на антидиуретичния хормон |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Намален апетит, увеличен апетит | | | Хипонатриемия |
| Съдови нарушения | | | | | Ортостатична хипотензия |
| 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: еякулационни нарушения, импотентност | Жени: метрорагия, менорагия | | Галакторея Мъже: приапизъм |
| Психични нарушения | | Тревожност, безпокойство, абнормно сънуване Жени и мъже: намалено либидо Жени: аноргазмия | Бруксизъм, ажитираност, нервност, панически пристъп, обърканост | Агресия, деперсонализация, халюцинации | Мания, суицидна идеация, суицидно поведение ¹ |

¹ Има съобщени случаи на суицидна идеация, суицидно поведение по време на лечение с есциталопрам или скоро след спиране на лечението (вж точка 4.4).

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани за терапевтичен клас на СИОПС: психомоторно безпокойство/акатизия (вж. точка 4.4) и анорексия.

Случаи на удължаване на QT-интервала са докладвани в пост-маркетинговия период, основно при пациенти с предварително съществуващи сърдечни заболявания. Не е установена причинно-следствена връзка.



Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Прекъсването на СИОПС/СНРИ (особено, когато то е рязко) обичайно води до симптоми на отнемане. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за удар от електрически ток), нарушения на съня (включително инсомния или интензивно сънуване), ажитираност или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални разстройства са най-често докладваните реакции. Най-общо тези събития са леки до умерени и самозатихващи, но при някои пациенти те биха могли да бъдат тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва, когато нуждата от лечение с есциталопрам отпадне, да се извърши постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4)

4.9 Предозиране

Токсичност

Клиничните данни за предозиране на есциталопрам са ограничени и в много случаи включват едновременно предозиране с други лекарства. В болшинството от случаите са докладвани леки симптоми или липса на симптоми. Фатални случаи на предозиране с есциталопрам са били рядко докладвани, в случаи на предозиране само с есциталопрам; болшинството от случаите включват едновременно предозиране с други лекарствени продукти. Дози между 400 и 800 mg есциталопрам, приети без други лекарства, не са довели до тежки симптоми.

Симптоми

Симптомите при докладваните случаи на предозиране с есциталопрам включват главно симптоми свързани с централната нервна система (от замаяност, тремор и ажитация до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревния тракт (гадене/повръщане), сърдечно-съдовата система (хипотензия, тахикардия, удължаване на QT-интервала и аритмия) и нарушаване на електролитно-солевия баланс (хипокалемия, хипонатриемия).

Лечение

Няма специфичен антидот. Необходимо е да се възстановят и поддържат дихателните пътища, да се осигури адекватно кислородно снабдяване и респираторна функция. След перорален прием трябва да се направи стомашна промивка при първа възможност. Да се прецени необходимостта от използване на активен въглен. Препоръчва се мониториране на сърдечните и жизнените показатели успоредно с общите симптоматични поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина
АТС-код: N 06 AB 10

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-ХТ). Инхибирането на обратното поемане на 5-ХТ е единственият механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клинични ефекти на есциталопрам. Есциталопрам няма или притежава слаб афинитет спрямо редица рецептори, включително 5-ХТ_{1A}, 5-ХТ₂, ДА Д₁ и ДА Д₂ рецептори, α_1 -, α_2 - и β - адренорецепторите, хистаминовите Н₁ рецептори, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиоидните рецептори.

Клинична ефективност

Голям депресивен епизод

Установено е, че есциталопрам е ефективен при лечение в острата фаза на голям депресивен епизод в три от четири двойно-слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8-седмични)



проучвания. В дългосрочно проучване за предотвратяване на рецидив 274 пациенти, които са отговорили на лечението по време на началната 8-седмична фаза на лечение в условията на отворен опит с есциталопрам 10 или 20 mg/ден, са случайно подбрани да продължат терапията със същата доза есциталопрам или с плацебо за период от 36 седмици. В това проучване при пациентите, продължили да получават есциталопрам, се установява значимо по-дълъг интервал от време преди настъпване на рецидив през следващите 36 седмици спрямо тези, получавали плацебо.

Социално тревожно разстройство

Есциталопрам е показал ефективност както при три краткосрочни (12-седмични) проучвания, така и при 6-месечно проучване за предотвратяване на рецидив при пациенти със социално тревожно разстройство. Установена е ефективността на 5, 10 и 20 mg есциталопрам при 24-седмично проучване за определяне на дозата.

Генерализирано тревожно разстройство

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

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

Поддържане на ефективността на есциталопрам 20 mg/ден е демонстрирана в 24- до 76-седмично рандомизирано проучване за поддържане на ефективността при 373 пациента, които са отговорили на терапията през първоначалното 12-седмично лечение при отворено проучване.

Обсесивно-компулсивно разстройство

При рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване 20 mg/ден есциталопрам е показал разлика с плацебо по Y-BOCS общ скор след 12 седмици. След 24 седмици както 10 така и 20 mg/ден есциталопрам демонстрират предимство в сравнение с плацебо.

Предотвратяването на релапс е било демонстрирано за 10 и 20 mg/ден есциталопрам, при пациенти които са реагирани на есциталопрам през 16-седмичното открито проучване и които са продължили участието си в 24-седмично рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

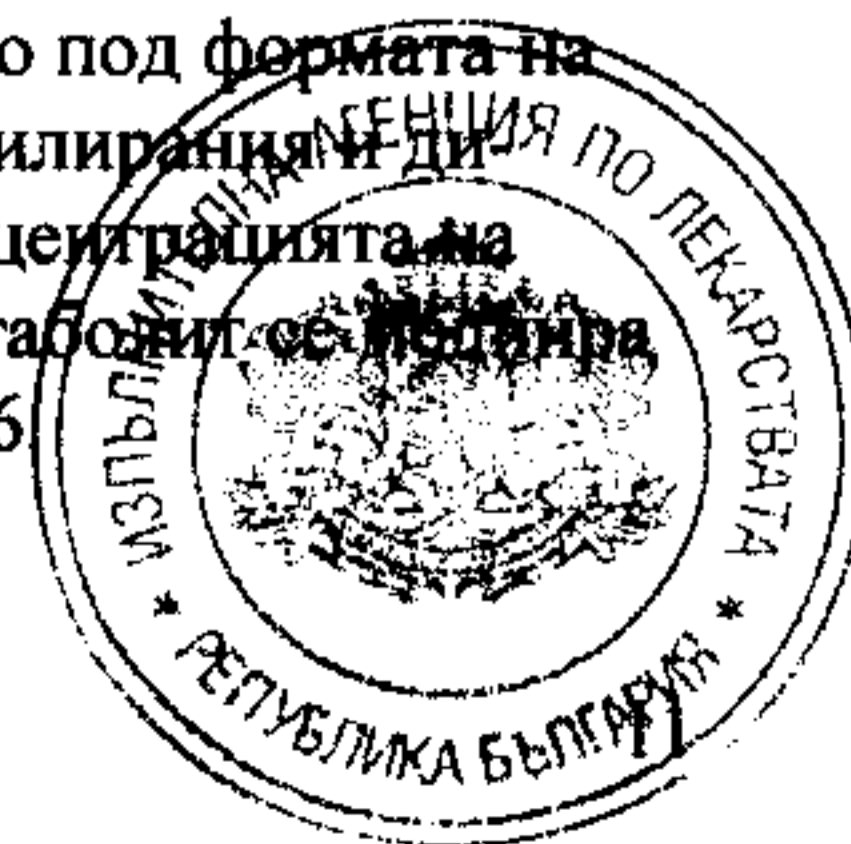
Таблетки: Абсорбцията е почти пълна и не зависи от приема на храна. (Средно времето до достигане на максимални концентрации (средно T_{max}) е 4 часа след многократно приложение). Както при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да е около 80 %.

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 метаболити.

Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб до деметилян и ди-деметилян метаболити. И двата метаболита са фармакологично активни. Освен това азотът може да се окисли до N-оксид метаболит. И основното съединение и метаболитите се екскретират частично под формата на глюкурониди. След многократно дозиране средните концентрации на деметиляния и ди-деметиляния метаболити обикновено са съответно 28-31 % и < 5% от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам до деметиляния метаболит се извършва предимно от CYP2C19. Известен принос могат да имат и CYP3A4 и CYP2D6.



Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) след многократно дозиране е около 30 часа и пероралният плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0,6 L/min. Главните метаболити имат значително по-дълъг полуживот.

Счита се, че есциталопрам и главните метаболити се елиминират както през черния дроб, така и чрез бъбреците, като основната част от дозата се отделя под формата на метаболити с урината. Фармакокинетиката е линейна. Стационарни плазмени нива се достигат за около 1 седмица. Средните стационарни плазмени концентрации от 50 pmol/L (средно от 20 до 125 pmol/L) се достигат при дневна доза от 10 mg.

Пациенти в напреднала възраст (>65 години)

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

Намалена чернодробна функция

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh класификация, групи А и В), полуживотът на есциталопрам е бил приблизително два пъти по-дълъг, а експозицията с около 60 % по-висока, отколкото при субекти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Намалена бъбречна функция

При рацемичния циталопрам се наблюдават по-дълъг полуживот и минимално увеличение на експозицията при пациенти с намалена бъбречна функция (CL_{cr} 10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но могат да бъдат повишени (вж. точка 4.2).

Полиморфизъм

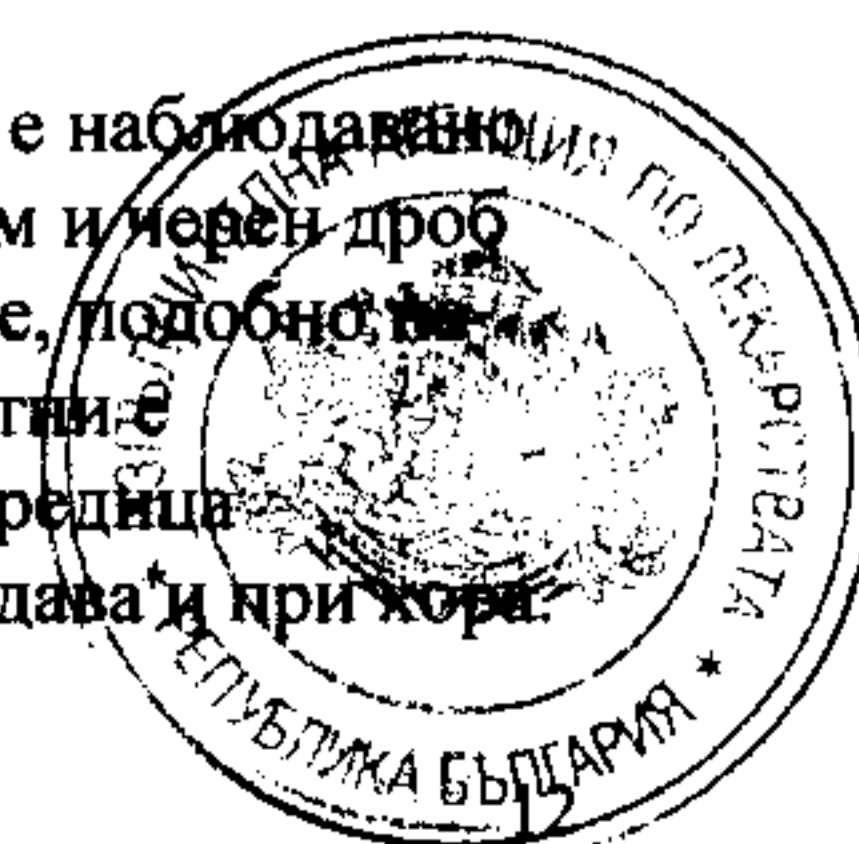
Установено е, че слаби метаболитатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-високи плазмени концентрации на есциталопрам отколкото мощните метаболитатори. Не е наблюдавана значима промяна в експозицията при слаби метаболитатори по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не е провеждана цялостна конвенционна схема от предклинични проучвания с есциталопрам, тъй като обединяващите токсикокинетични и токсикологични проучвания с есциталопрам и циталопрам, проведени при плъхове, са показали сходен профил. Ето защо цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана към есциталопрам.

При сравнителни токсикологични проучвания с плъхове, есциталопрам и циталопрам са предизвикали кардиотоксичност, включително застойна сърдечна недостатъчност, след проведено лечение в продължение на няколко седмици като са използвани дозировки, които предизвикват и обща токсичност. Изглежда, че кардиотоксичността корелира с пиковите плазмени концентрации повече отколкото със системното излагане (AUC). Пиковите плазмени концентрации на ниво без ефект са надхвърляли (8 пъти) тези, достигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е била само 3 до 4 пъти по-висока от излагането, достигнато при клинично използване. За циталопрам AUC-стойностите за S-енантиомера са били 6 до 7 пъти по-високи от излагането, достигнато при клинично използване. Находките най-вероятно са свързани с прекалено влияние върху биогенните амини, т.е. вторично на първичните фармакологични ефекти, което обуславя хемодинамични ефекти (редуциране на коронарния кръвоток) и исхемия. Точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове, обаче не е ясен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клинични проучвания с есциталопрам не показва, че тези находки имат някаква клинична връзка.

При провеждане на лечение за по-дълги периоди с есциталопрам и циталопрам е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани като бял дроб, епидидим и черен дроб при плъхове. Находките за епидидим и черен дроб са наблюдавани при излагане, подобно на това при човека. Ефектът е обратим след прекратяване на лечението. При животни е наблюдавано натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при употребата на редица катйонни амфифилни медикаменти. Не е известно дали този феномен се наблюдава и при хора.



В еволюционно проучване за токсичност при плъхове са наблюдавани ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и обратимо забавяне на осификацията) при излагане в условия на АUC, надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба. Не е наблюдавана повишена честота на малформации.

Пре- и постнаталното проучване е показало намалена преживяемост през лактационния период при излагане в условия на АUC, надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Магнезиев стеарат
Целулоза, микрокристална (Е460)
Целулоза, микрокристална, силикатна
Талк
Кроскармелоза натрий

Филмово покритие:

“*Opadry II. white 33G28523*”:

Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 3350
Лактоза монохидрат
Глицеролов триацетат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в блистери (РА/АI/PVC-АI), съдържащи 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 200 филмирани таблетки.

Не всички видове 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

Pliva Ljubljana d.o.o.
Pot k sejmišču 35
1231 Ljubljana-Črnuče
Словения



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2009

