

УПРАВЛЕНИЕ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Код Рег. № 20090353/54/55/56
B6/17A7/16-57345-8
28.04.2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есцитил 5 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg есциталопрам /*escitalopram*/ (под формата на оксалат /*as oxalate*/).
Есцитил 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg есциталопрам /*escitalopram*/ (под формата на оксалат /*as oxalate*/).
Есцитил 15 mg: Всяка таблетка съдържа 15 mg есциталопрам /*escitalopram*/ (под формата на оксалат /*as oxalate*/).
Есцитил 20 mg: Всяка таблетка съдържа 20 mg есциталопрам /*escitalopram*/ (под формата на оксалат /*as oxalate*/).

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Есцитил 5 mg: кръгла, бяла, двойно-изпъкнала филмирана таблетка.

Есцитил 10 mg: овална (ок. 8,1 × 5,6 mm), бяла, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Есцитил 15 mg: овална (ок. 10,4 × 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 × 7,1 mm), бяла, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.

Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Лечение на obsесивно-компулсивно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Безопасността при дневни дози над 20 mg не е установена.

Големи депресивни епизоди

Препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалната реакция на пациента, дозата може да бъде увеличена до не повече от 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 не повече от 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

Препоръчителната 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 не повече от 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 трябва да се бърка с прекомерна стеснителност. Лечението с лекарствени средства е необходимо, само ако разстройството съществено нарушава професионалните и социалните дейности.

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 не повече от 20 mg дневно.

Резултатът от дългосрочното лечение е изследван в продължение на поне 6 месеца при пациенти, получаващи 20 mg на ден. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани периодично (вж. 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 не повече от 20 mg на ден.

Тъй като обсесивно-компулсивното 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 (вж. т. 5.1).

Старческа възраст (>65 години)

Началната доза е 5 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно, в зависимост от индивидуалната реакция на пациента (вж. т. 5.2).

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

Педиатрична популация

Есцитил не трябва да се използва при лечение на деца и юноши под 18 години (вж. 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 (CL_{CR} под 30 ml/min) (вж. 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 (вж. т. 5.2).

Слаби метаболитатори на CYP2C19

При пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитатори 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 дневно (вж. 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 появява на симптоми на отнемане (вж. т. 4.4 и т. 4.8). Ако се появят непоносими симптоми след намаляване на дозата или при прекратяване на лечението, може да се обмисли възобновяване на предписаната преди това доза. Впоследствие лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-постепенно.



Начин на приложение

За перорална употреба.

Есцитил се прилага в еднократна доза и може да се приема независимо от храненето.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

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

Приложението на есциталопрам е противопоказано при пациенти, при които е установено, че има удължаване на QT-интервала или които страдат от вроден синдром на удължен QT-интервал.

Противопоказано е приложението на есциталопрам в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (вж. 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).

Педиатрична популация

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 агресивност, 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, поради 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 (вж. т. 4.2).

Гърчове

Прилагането на есциталопрам трябва да бъде прекратено, ако пациентът получи гърчове за пръв път или ако има увеличение на честотата на припадъците (при пациенти с епилепсия). SSRIs трябва да бъдат избягвани при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва да бъдат внимателно проследявани.



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 SSRI 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 влошаване на клиничната картина

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 подобрене може да не настъпи през първите 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 есциталолам 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 от внимателно 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 обгрижващите ги лица) 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 при наличие на такива симптоми.

Акатизия/психомоторно безпокойство

Прилагането на SSRIs/SNRIs (инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина) се свързва с появата на акатизия, която се характеризира с относително неприятно или смущаващо безпокойство и нуждата от движение, често придружена от неспособност да се стои или седи неподвижно. Най-голяма 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 има негативен ефект.

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. Необходимо е повишено внимание при пациенти, изложени на риск, например пациентите в старческа възраст или пациенти с цироза, или при комбиниране с други лекарства, които могат да причинят 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 едновременно употреба с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти, за които е известно, че засягат тромбоцитната функция (например, атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПП), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти с установена склонност към кървене.

Инхибиторите на обратния захват на серотонина/Инхибиторите на обратния захват на серотонина и норадреналина (SSRIs/SNRIs) могат да увеличат риска от следродилен кръвоизлив (вж. точки 4.6, 4.8).

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 е показателна за развитието на това състояние. При възникване на това състояние трябва незабавно да бъде прекратено лечението със SSRI 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 (вж. 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 (вж. 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, гадене и/или 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 силно изразени.

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 ограничават от само себе си 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 (вж. „Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението“, т. 4.2).

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/ инхибиторите на обратното захващане на серотонин норадреналина (SNRIs) могат да предизвикат симптоми на сексуална дисфункция (вж. т. 4.8). Има съобщения за дълготрайна сексуална дисфункция, където симптомите са продължили въпреки прекратяването на SSRIs/SNRI.

Коронарна сърдечна болест

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

Удължаване на QT-интервала

Установено е, че есциталопрам предизвиква зависимо от дозата удължаване на QT-интервала. Случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, вкл. torsade de pointes, са съобщавани по време на периода след пускане в продажба, най-вече при пациенти от женски пол, такива с хипокалиемия или със съществуващо удължаване на QT-интервала или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

При пациенти със значителна брадикардия е необходимо повишено внимание, както и при пациенти с пресен остър инфаркт на миокарда или некомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитните нарушения, напр. хипокалиемия или хипомагнезиемия, повишават риска за възникване на злокачествена аритмия и трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с есциталопрам.

При лечение на пациенти със стабилно сърдечно заболяване, преди началото на терапията е необходимо да се обмисли оценка с ЕКГ.

Ако по време на лечение с есциталопрам възникнат признаци за сърдечна аритмия, лечението трябва да се преустанови и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

SSRIs, включително есциталопрам, могат да имат ефект върху размера на зеницата и в резултат на това – мидриаза. Този мидриатичен ефект може потенциално да стесни ъгъла на окото, което води до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Затова есциталопрам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия



Противопоказани комбинации:

Необратими неселективни МАО инхибитори

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

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

Обратим селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)

Поради опасността от серотонинов синдром, комбинирането на есциталопрам с МАО-А инхибитор, като например моклобемид, е противопоказно (вж. т. 4.3). Ако комбинирането се окаже необходимо, то трябва да започне с минималната препоръчана доза и трябва да се провежда по-стриктно клинично наблюдение.

Обратим неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен МАО-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 (вж. т. 4.3).

Необратим селективен МАО-В инхибитор (селегилин)

При комбиниране със селегилин (необратим МАО-В 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.

Удължаване на QT интервала

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката и фармакодинамиката на есциталопрам в комбинация с други лекарствени продукти, които удължават QT интервала. Не може да се изключи адитивен ефект на есциталопрам и тези лекарствени продукти. Поради това не се препоръчва едновременната употреба на есциталопрам и лекарствени продукти, които удължават QT интервала, напр. антиаритмици от клас IA и клас III, антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, пимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, някои противомикробни средства (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин за интравенозно приложение, пентамидин, антималярийно лечение, особено халопантрин), някои антихистамини (астемизол, хидроксизин, мизоластин).

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, понижавачи 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, тioxантени и бутирофенони).



мефлохин, 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 (вж. т. 4.4).

Хеморагия

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

Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) може да увеличи склонността към кървене (вж. 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.

Лекарствени продукти причиняващи хипокалемия/хипомагнезиемия

Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на лекарства, причиняващи хипокалемия/хипомагнезиемия, тъй като тези състояния увеличават риска от малигна аритмия (вж. т. 4.4).

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 за 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. Препоръчва се повишено внимание при употреба на есциталопрам в комбинация с циметидин. Може да се наложи корекция на дозата.

Следователно едновременното приложение на есциталопрам с CYP2C19 инхибитори (като омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин трябва да се извършва с повишено внимание. Може да е необходимо намаляване на дозата есциталопрам въз основа на наблюдението на нежеланите реакции при едновременното лечение (виж т. 4.4).



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 нортритилин, 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 субстрата на CYP2D6.

Проучванията в ин витро условия 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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. 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 SSRI/SNRI в по-късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, нестабилна температура, затруднено хранене, повръщане, хипогликемия, мускулна хипертония, мускулна 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 скоро (<24 часа) след раждането.

Данните от епидемиологичните проучвания са показали, че приложението на SSRIs през бременността и особено през късната бременност, може да увеличи риска от развитие на персистираща пулмонарна хипертензия у новороденото (ППХН). Това увеличение на риска се изразява в приблизително 5 случая на ППХН на 1 000 бременности. При общата популация бременни жени, развитието на ППХН е наблюдавано в 1 до 2 случая на РРHN на 1 000 бременности.

Данните от наблюденията показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от следродилен кръвоизлив при експозиция на SSRI/SNRI в рамките на месеца преди раждането (вж. точки 4.4, 4.8).

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в човешката кърма.

Следователно не се препоръчва кърмене по време на лечението.



Фертилитет

Проучванията при животни са показали, че циталопрам може да засегне качеството на сперматозоидите (вж. т. 5.3).

Проучвания на отделни клинични случаи при хора след приложение на някои SSRIs са показали, че увреждането на сперматозоидите е обратимо.

Досега не наблюдаван ефект върху фертилитета при хора.

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 сила и честота при продължително лечение.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, известни при употреба на SSRIs и съобщавани също и за есциталопрам в контролирани с плацебо клинични изпитвания или като спонтанни съобщения след пускането в продажба, са изброени по-долу по системо-органен клас и честота.

Данните за честотата са взети от клинични изпитвания; те не са коригирани спрямо плацебо. Според честотата си нежеланите реакции се определят 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 (не може да се направи оценка въз основа на наличните данни).

	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)	С неизвестна честота (не може да се направи оценка въз основа на наличните данни)
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопе- ния
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции	
Ендокринни нарушения					Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, увеличен апетит, повишено тегло	Намалено тегло		Хипонатриемия, анорексия ²



Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, необичайни сънища, При жени и мъже: намалено либидо, Жени: аноргазмия	Бруксизъм, превъзбуденост, нервност, панически пристъпи, обърканост	Агресивност, Деперсонализация, халюцинации,	Мания, суицидна идеация и суицидно поведение ¹⁾
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор	Вкусови нарушения, нарушен сън, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии, акатизия/психомоторно безпокойство ²⁾
Нарушения на очите			Мидриаза, зрителни нарушения		
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	удължен QT интервал при ЕКГ, Камерна аритмия, в т.ч. torsades de pointes,
Съдови нарушения					Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, запек, повръщане, сухота в устата	Стомашно-чревни кръвоизливи (включително ректален кръвоизлив)		
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит, нарушена чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Увеличено изпотяване	Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус		Екхимоза, ангионевротичен оток
Нарушения на мускулно-скелет-		Артралгия, миалгия			



ната система и соединителната тъкан					
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Задръжка на урина
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата		При мъже: нарушена еякулация, импотентност	При жени: метрорагия, менорагия		Следродилен кръвоизлив ³ Галакторея При мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, пирексия	Едем		

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

²⁾ Тези нежелани реакции се съобщават при терапевтичен клас SSRIs.

³⁾ Това събитие е съобщено за терапевтичния клас на SSRIs/SNRIs (вж. точки 4.4, 4.6).

Удължаване на QT-интервала

Случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, вкл. torsade de pointes, са съобщавани по време на периода след пускане в продажба, най-вече при пациенти от женски пол, такива с хипокалиемия или със съществуващо удължаване на QT-интервала или други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Нежелани реакции, характерни за терапевтичния клас

Епидемиологичните проучвания, проведени основно при пациенти на възраст над 50 години, показват увеличен риск от костни фрактури при пациенти, лекувани със SSRIs и TCA (трициклични антидепресанти). Механизмът, който води до увеличение на този риск не е известен.

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 прави постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за



съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303
София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

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 те 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 (хипотония, тахикардия, удължаване на QT- интервала, аритмия) и 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. При предозиране се препоръчва ЕКГ мониториране на пациенти със застойна сърдечна недостатъчност/брадиаритмия, пациенти, приемащи едновременно лекарства за удължаване на QT-интервала, или пациенти с нарушен метаболизъм, напр. чернодробно увреждане.

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 на обратното захващане на серотонина (5-HT) с висок афинитет към първичното място на свързване. Той се свързва също и с алостеричното място на серотониновия транспортер, с 1 000 пъти по-малък афинитет.

Есциталопрам има нисък или няма никакъв афинитет към няколко рецептори, включително 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α₁-, α₂-, β-адренорецептори, хистаминови H₁, 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.

Фармакодинамични ефекти

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване с ЕКГ при здрави индивиди, промяната от изходното ниво на QTc (корекция по Fridericia) е 4,3 msec (90% ДИ: 2,2, 6,4) при доза от 10 mg/дневно, и 10,7 msec (90% ДИ: 8,6, 12,8) при свръхтерапевтичната доза от 30 mg/дневно (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

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, плацебо-контролирани 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 отворено лечение с есциталопрам 10 или 20 mg/дневно, са рандомизирани в 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 постигнали ремисия. Постоянен ефект е бил наблюдаван от седмица 1.

Поддържането на ефективността на есциталопрам 20 mg/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 отворено лечение.

Обсесивно-компулсивно разстройство

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

Предотвратяването на рецидив е демонстрирано при 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-контролиран период.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна 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 рацемичният циталограм, абсолютната бионаличност на есциталограм се очаква да бъде около 80 %.

Разпределение

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

Биотрансформация

Есциталограм 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 есциталограм. Биотрансформацията на есциталограм до деметилирания метаболит се медира предимно от CYP2C19. Възможно е известно участие и на ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) след многократно дозиране е около 30 часа, а пероралният плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0,6 l/min. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Счита се, че есциталограм 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.

Линейност/Нелинейност

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

Старческа възраст (>65 години)

Изглежда, че есциталограм 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 (вж. т. 4.2).

Намалена чернодробна функция

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

Намалена бъбречна функция

При рацемичния циталограм е наблюдаван по-дълъг полуживот и минимално повишение на експозицията при пациенти с намалена бъбречна функция (CL_{CR} 10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но е възможно да се повишат (вж. т. 4.2).

Полиморфизъм

Установено е, че слабите метаболизатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-висока плазмена концентрация на есциталограм спрямо мощните метаболизатори. При слабите метаболизатори не се наблюдава значителна промяна в експозицията по отношение на CYP2D6 (вж. 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 при 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 дози, предизвикващи обща токсичност. Изглежда, че кардиотоксичността корелира с пиковите плазмени концентрации, а не със 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 стойностите на AUC 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 белия дроб, епидидима и черния 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 катионни амфибилни лекарства. Не е известно дали това явление има съществено отношение към човека.

В еволюционното изпитване за токсичност при плъхове са установени ембриотоксични последици (намалено фетално тегло и обратимо забавяне на осификацията) при системни експозиции, надхвърлящи експозицията, постигната по време на клиничната употреба. Не е установена увеличена честота на малформации. Изпитване в пре- и постнаталния период показва намалена преживяемост по време на лактационния период при системни експозиции, надхвърлящи експозицията, постигната по време на клиничната употреба.

Данните от проучванията при животни са показали, че циталопрам намалява индекса на фертилитет и индекса на забременяване, намалява броя на имплантациите и причинява абнормна продукция на сперматозоиди при прекомерна експозиция при хора. Няма данни от проучвания с есциталопрам при животни в този аспект.

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)



Покритие на таблетката
хипромелоза (E464)
титанов диоксид (E171)
макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/PVC-Алуминиеви блистери, съдържащи

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните разпоредби.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38
Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Escitil 5 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20090353 / 10.08.2009 г.
Escitil 10 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20090354 / 10.08.2009 г.
Escitil 15 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20090355 / 10.08.2009 г.
Escitil 20 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20090356 / 10.08.2009 г.



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

Дата на първо разрешение за употреба: 10.08.2009 г.

Дата на последно подновяване: 12.12.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2020 г.

