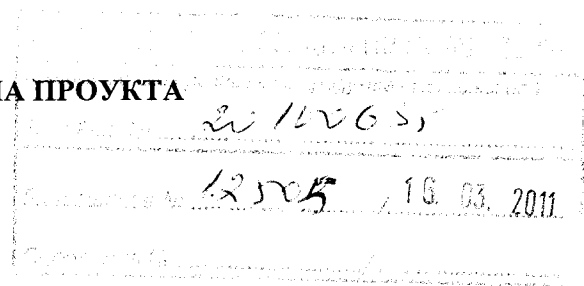


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alvocital 15 mg film-coated tablets  
Алвоцитал 15 mg филмирани таблетки



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15 mg есциталопрам (под формата на оксалат)  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)  
Бели, овални, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение 'E9CM' от едната страна, а от другата страна с делителна черта и с вдлъбнато релефно означение '15' (по един номер от всяка страна на делителната черта).  
Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.  
Лечение на паническо разстройство със или без агорафобия.  
Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).  
Лечение на обесивно-компулсивно разстройство.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността на дневни дози над 20 mg не е установена.  
Есциталопрам се прилага като еднократна дневна доза и може да се приема със или без храна.

#### Големи депресивни епизоди

Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално на 20 mg дневно.  
Обикновено са необходими 2 до 4 седмици за постигане на антидепресивен отговор. След отзвучаване на симптомите е необходимо лечението да продължи поне 6 месеца за затвърждаване на отговора.

#### Паническо разстройство със или без агорафобия

През първата седмица се препоръчва начална доза от 5 mg преди повишаване на дозата на 10 mg дневно. След това дозата може да бъде повишена максимално до 20 mg дневно, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.  
Максимална 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 до 4 седмици за облекчаване на симптомите. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде постепенно намалена на 5 mg или повишена до максимална доза от 20 mg дневно.

Социалното тревожно разстройство е заболяване с хроничен ход, поради което се препоръчва лечение в продължение на 12 седмици за затвърждаване на отговора.

Дългосрочното лечение на отговорилите е проучвано в продължение на 6 месеца и може да бъде разглеждано индивидуално за превенция на рецидиви; ползите от лечението трябва да бъдат оценявани на редовни интервали.

Социалното тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин на специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекомерна срамежливост. Фармакотерапията е показана само, ако разстройството вреди значително на професионалните и социални дейности.

Мястото на това лечение в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е било оценявано. Фармакотерапията е част от цялостната терапевтична стратегия.

### **Обсесивно-компулсивно разстройство**

Началната 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 обсесивно-компулсивното разстройство (ОКР) е хронично заболяване, пациентите трябва да бъдат подложени на продължително лечение, за да се гарантира изчезването на симптомите.

Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат оценявани на редовни интервали от време (вж. точка 5.1).

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

Лечението трябва да започне с половината от обичайно препоръчваната доза и по-ниска максимална доза (вж. точка 5.2).

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

### **Деца и юноши (<18 години)**

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

### **Понижена бъбречна функция**

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не е необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със силно понижена бъбречна функция (CLCR под 30 ml на минута) (вж. точка 5.2).

### **Понижена чернодробна функция**

При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици на лечението. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена на 10 mg дневно. При пациенти със силно понижена чернодробна функция се препоръчва предпазливост и повишено внимание при титриране на дозата (вж. точка 5.2).



### **Слаби метаболизатори на CYP2C19**

При пациенти, за които е известно, че са слаби метаболизатори на CYP2C19, препоръчителната първоначална доза през първите две седмици на лечението е 5 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена на 10 mg дневно (вж. точка 5.2).

### **Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване на лечението**

Внезапно прекъсване на лечението трябва да се избягва. При прекъсване на лечението с есциталопрам дозата трябва да се намалява постепенно за период поне от една до две седмици за да се намали рискът от симптоми на отнемане (вж. точка 4.4 и 4.8). Ако в резултат на намаление на дозата или при прекъсване на лечението се появят симптоми, трудно поносими от пациента, след това може да се обмисли връщане към предишната предписана доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но плавно.

## **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 *обратимия неселективен* MAO-инхибитор линезолид е противопоказано поради риск от поява на серотонинов синдром (вж. точка 4.5).

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

Следните специални предупреждения и предпазни мерки се прилагат за терапевтичния клас на SSRIs (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина).

### **Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст**

Есциталопрам не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Суицидни поведения (суициден опит и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични изпитвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези на плацебо. Ако въз основа на клиничните нужди все пак се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за поява на суицидни симптоми. В допълнение, липсват данни за дългосрочна безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното, и поведенческо развитие.

### **Парадоксална тревожност**

В началото на лечението с антидепресанти някои пациенти с паническо разстройство може да почувстват усилване на симптомите на тревожност. Тази парадоксална реакция обикновено отзвучава до две седмици при продължаване на лечението. Препоръчва се ниска начална доза за намаляване на вероятността от анксиогенен ефект (вж. точка 4.2).

### **Гърчове**

Приемът на есциталопрам трябва да бъде преустановен, ако пациентът получи гърчове за първи път, или при повишаване на тяхната честота (при пациенти с предишна диагноза



епилепсия). SSRIs трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а тези с контролирана епилепсия трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

### **Мания**

SSRIs трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Лечението с SSRIs трябва да бъде преустановено при всеки пациент, навлизащ в манийна фаза.

### **Диабет**

При пациенти с диабет, лечението с SSRI може да промени гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи коригиране на дозите на инсулина и/или пероралните хипогликемични лекарствени 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 на лечение, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до неговата поява. Клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните етапи на възстановяване.

Други **психични заболявания**, за които се предписва есциталопрам могат също да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. В допълнение, тези заболявания могат да бъдат коморбидни на голямото депресивно разстройство. Същите предпазни мерки, наблюдавани при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство, следователно трябва да бъдат спазвани при лечение на пациенти с други психични заболявания. Известно е, че пациентите с анамнеза за суицидни събития или тези, показващи значителна степен на суицидна идеация преди началото на лечението са с по-голям риск за 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 заболявания показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с тези на плацебо.

Лекарствената терапия на пациентите и по-специално на тези с висок риск следва да бъде съпътствана от строго наблюдение, особено в началото на лечението и след промени в дозата. Пациентите (и полагащите за тях грижи) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако тези симптоми присъстват.

### **Акатизия/психомоторно безпокойство**

Употребата на SSRIs/SNRIs се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощително безпокойство и необходимост от движение, често съпроводено с невъзможност да се седи или стои неподвижно. Най-голяма вероятност от поява на това състояние съществува през първите няколко седмици на лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде пагубно.

### **Хипонатриемия**

Хипонатриемия се съобщава рядко при употребата на SSRIs, вероятно поради неподходяща секреция на антидиуретичния хормон (SIADH) и обикновено отминава при прекратяване на лечението. Необходимо е повишено внимание при рискови пациенти, като тези в напреднала



възраст, или при пациенти с цироза, или ако се използва в комбинация с други лекарства, за които се знае, че предизвикват хипонатриемия.

### **Кръвоизлив**

При употреба на SSRIs има съобщения за аномалии с кожно кървене, като екхимози и пурпура. Препоръчва се повишено внимание при пациенти приемащи SSRIs, особено при едновременно употреба с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамола), както и при пациенти със склонност към кървене.

### **ЕКТ (електроконвулсивна терапия)**

Поради ограничения клиничен опит от едновременното приложение на SSRIs и ЕКТ се препоръчва повишено внимание.

### **Серотонинов синдром**

Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на есциталопрам с лекарствени продукти със серотонинергични ефекти като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, приемащи SSRIs, едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинацията от симптоми като възбуда, тремор, миоклонус и хипертермия може да е показателна за развитие на това състояние. Ако това състояние настъпи, лечението със SSRI и серотонинергичен лекарствен продукт трябва да бъде незабавно преустановено и да се започне симптоматично лечение.

### **Жълт кантарион**

Едновременната употреба на SSRIs и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.5).

### **Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване на лечението**

Симптомите на отнемане при прекъсване на лечението са чести, особено при внезапно спиране (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания нежеланите реакции, наблюдавани при прекъсване на лечението се появяват при около 25% от пациентите, лекувани с есциталопрам и при 15% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението, както и от скоростта на намаляване на дозата. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещания за преминаване на електрически ток), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти те могат да бъдат тежки по интензитета.

Те обикновено настъпват през първите няколко дни от спиране на лечението, но има единични съобщения за подобни симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали доза.

Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои индивиди могат да продължат (2-3 месеца или повече).

Поради това се препоръчва лечението с есциталопрам да бъде постепенно спряно, за период



от няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента (вж. "Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване на лечението", точка 4.2).

#### **Коронарна болест на сърцето**

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

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

#### **Противопоказани комбинации:**

##### *Необратими, неселективни MAO-инхибитори*

Съобщени са случаи на сериозни реакции при пациенти, приемащи SSRI в комбинация с неселективен необратим моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор), както и при пациенти, които наскоро се прекъснали лечение с SSRI и са започнали терапия с такъв MAO-инхибитор (вж. точка 4.3). В някои случаи пациентът развива серотонинов синдром (вж. точка 4,8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни необратими MAO-инхибитори. Лечението с есциталопрам може да започне 14 дни след прекъсване на лечение с необратим MAO-инхибитор. Необходим е интервал от 7 дни между спиране на лечение с есциталопрам и започване на лечение с неселективен, необратим MAO-инхибитор.

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

Поради риска от серотонинов синдром, комбинирането на есциталопрам с MAO-A инхибитор като моклобемид е противопоказано (вж. точка 4.3). Ако се докаже необходимостта от комбинацията, тя трябва да започне с минималната препоръчителна доза и при засилено клинично наблюдение.

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

Антибиотикът линезолид е обратим, неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се прилага при пациенти, лекувани с есциталопрам. Ако се докаже необходимостта от комбинацията, тя трябва да се прилага с минимална доза и при засилено клинично наблюдение (вж. точка 4.3).

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

При комбинация със сележилин (необратим MAO-B инхибитор) се изисква повишено внимание поради риск от развитие на серотонинов синдром. Дози сележилин до 10 mg/ден са прилагани безопасно едновременно с рацемичен циталопрам.

#### **Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:**

##### *Серотонинергични лекарствени продукти*

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

##### *Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг*

SSRIs могат да понижат гърчовия праг. Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг (напр. антидепресанти (трициклични, SSRIs), невролептици (фенотиазини, тioxсантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

##### *Литий, триптофан*



Има данни за засилване на ефекта при приложение на SSRIs заедно с литий или триптофан, затова се изисква повишено внимание при едновременното прилагане на SSRIs с тези лекарствени продукти.

#### *Жълт кантарион*

Едновременното приложение на SSRIs и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

#### *Кръвоизлив*

При комбиниране на есциталопрам с перорални антикоагуланти може да възникне промяна в антикоагулантните ефекти. Коагулационният статус на подложените на перорална антикоагулантна терапия пациенти трябва да бъде внимателно наблюдаван при започване или прекъсване на лечение с есциталопрам (вж. точка 4.4).

#### *Алкохол*

Не се очакват фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Въпреки това, както и при други психотропни лекарствени продукти, комбинацията с алкохол не е препоръчителна.

#### *Фармакокинетични взаимодействия*

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

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

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

Едновременното приложение на есциталопрам със симетидин 400 mg веднъж дневно (умерено силен общ ензимен инхибитор) води до умерено (приблизително 70%) повишение на плазмените концентрации на есциталопрам.

Поради това се изисква повишено внимание при едновременно приложение с CYP2C19 инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или симетидин. Въз основа на наблюдението на нежеланите реакции при едновременно лечение може да е необходимо намаляване на дозата на есциталопрам.

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

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от този ензим и които имат тесен терапевтичен индекс, например флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използва при сърдечна недостатъчност) или някои лекарствени продукти, въздействащи върху 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 приложение с дезипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно повишение на плазмените нива на тези два CYP2D6 субстрата.



Проучванията *in vitro* показват, че есциталопрам може да предизвика и слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Съществуват само ограничени клинични данни за ефекта на есциталопрам при бременни жени.

При проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове, проведени с есциталопрам, са наблюдавани ембрио-фетотоксични ефекти, но не и повишена честота на малформации (вж. точка 5.3).

Есциталопрам не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на крайна необходимост и само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

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

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чиито майки са приемали SSRI/SNRI в късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, трудности при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперфлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и трудно заспиване. Тези симптоми биха могли да се дължат на серотонинергични ефекти или симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията започват веднага или скоро (<24 часа) след раждането.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от персистираща пулмонарна хипертония при новороденото (PPHN). Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1000 бременности. В общата популация настъпват 1 до 2 случая на PPHN на 1000 бременности.

##### Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в кърмата.

Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечението.

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

Въпреки че е показано, че есциталопрам не засяга интелектуалната функция или психомоториката, всеки психоактивен лекарствен продукт може да наруши способността за преценка или уменията. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от повлияване на способността им за шофиране и работа с машини.

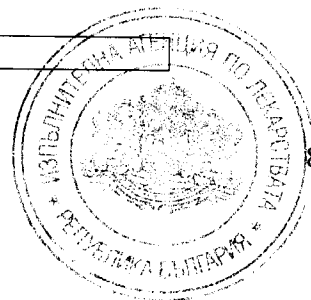
#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

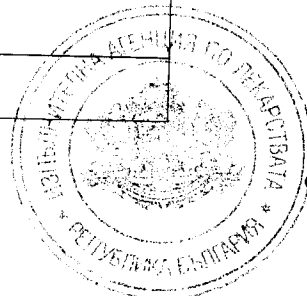
Нежеланите лекарствени реакции, известни за SSRIs и също съобщени за есциталопрам в плацебо-контролирани клинични изпитвания или като спонтанни постмаркетингови събития са изброени по-долу по системно-органна класификация и честота.

Честотите са взети от клинични проучвания, 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 ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас | Честота | Нежелана реакция |
|----------------------|---------|------------------|
|----------------------|---------|------------------|



|                                                                 |                      |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система                          | С неизвестна честота | Тромбоцитопения                                                                               |
| Нарушения на имунната система                                   | Редки                | Анафилактична реакция                                                                         |
| Нарушения на ендокринната система                               | С неизвестна честота | Неадекватна секреция на АДХ                                                                   |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            | Чести                | Намален апетит, повишен апетит, увеличено тегло                                               |
|                                                                 | Нечести              | Намалено тегло                                                                                |
|                                                                 | С неизвестна честота | Хипонатриемия, анорексия <sup>2</sup>                                                         |
| Психични нарушения                                              | Чести                | Тревожност, безпокойство, абнормни сънища<br>Жени и мъже: понижено либидо<br>Жени: аноргазмия |
|                                                                 | Нечести              | Бруксизъм, ажитираност, нервност, паническа атака, състояние на обърканост                    |
|                                                                 | Редки                | Агресия, деперсонализация, халюцинация                                                        |
|                                                                 | С неизвестна честота | Мания, суицидни мисли, суицидно поведение <sup>1</sup> ,                                      |
| Нарушения на нервната система                                   | Чести                | Безсъние, сънливост, замайване, парестезия, тремор                                            |
|                                                                 | Нечести              | Нарушение на вкуса, нарушения на съня, синкоп                                                 |
|                                                                 | Редки                | Серотонинов синдром                                                                           |
|                                                                 | С неизвестна честота | Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии, акатизия/психомоторно безпокойство <sup>2</sup>  |
| Нарушения на очите                                              | Нечести              | Мидриаза, зрителни нарушения                                                                  |
| Нарушения на ухото и лабиринта                                  | Нечести              | Тинитус                                                                                       |
| Сърдечни нарушения                                              | Нечести              | Тахикардия                                                                                    |
|                                                                 | Редки                | Брадикардия                                                                                   |
| Съдови нарушения                                                | С неизвестна честота | Ортостатична хипотония                                                                        |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | Чести                | Синузит, прозяване                                                                            |
|                                                                 | Нечести              | Епистаксис                                                                                    |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Много чести          | Гадене                                                                                        |
|                                                                 | Чести                | Диария, запек, повръщане, сухота в устата                                                     |
|                                                                 | Нечести              | Стомашно-чревни кръвоизливи (включително ректална хеморагия)                                  |
| Хепатобилиарни нарушения                                        | С неизвестна честота | Хепатит, абнормални резултати от тестовете за чернодробната функция                           |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Чести                | Повишено изпотяване                                                                           |
|                                                                 | Нечести              | Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус                                                          |
|                                                                 | С неизвестна честота | Екхимоза, ангиоедеми                                                                          |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Чести                | Артралгия, миалгия                                                                            |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       | С неизвестна честота | Ретенция на урината                                                                           |



|                                                    |                      |                                              |
|----------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Чести                | Мъже: нарушение на еякулацията, импотентност |
|                                                    | Нечести              | Жени: метрорагия, менорагия                  |
|                                                    | С неизвестна честота | Галакторея<br>Мъже: приапизъм                |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | Чести                | Умора, пирексия                              |
|                                                    | Нечести              | Едем                                         |

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

2 Тези нежелани реакции са докладвани за терапевтичния клас на SSRIs.

По време на постмаркетинговия период има съобщения за удължаване на QT интервала, предимно при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване.

#### Клас ефекти

Епидемиологични проучвания, провеждани основно при пациенти над 50-годишна възраст и по-възрастни, показват повишен риск от фрактури на костите при пациенти, приемащи SSRIs и TCAS. Механизмът, който води до този риск е неизвестен.

#### **Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване на лечението**

Прекъсване на лечение с SSRIs/SNRIs (особено, когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещания за преминаване на електрически ток), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), ажитираност или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези нежелани реакции са леки до умерени и са самоограничаващи се, въпреки че при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/или продължителни. Поради това, когато лечението с есциталопрам вече не е необходимо, се препоръчва спирането му чрез постепенно намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и 4.4).

### 4.9 Предозиране

#### Токсичност

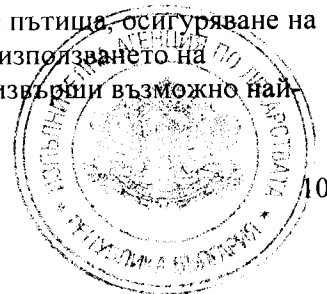
Клиничните данни за предозиране с есциталопрам са ограничени и много от случаите включват едновременно предозиране и с други лекарства. В повечето случаи са съобщавани леки симптоми или липса на такива. Фатални случаи на предозиране с есциталопрам са съобщавани рядко при самостоятелното му приложение; по-голямата част от случаите включват предозиране със съпътстващи лекарства. Дози между 400 и 800 mg есциталопрам самостоятелно са приемани без тежки симптоми.

#### Симптоми

Симптомите наблюдавани при съобщените случаи на предозиране с есциталопрам включват симптоми, свързани главно с централната нервна система (вариращи от замаяване, тремор и ажитираност, до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревния тракт (гадене/повръщане) и сърдечно-съдовата система (хипотония, тахикардия, удължаване на QT-интервала и аритмия) и електролитния/водния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

#### Лечение

Няма специфичен антидот. Създаване и поддържане на дихателните пътища, осигуряване на адекватна оксигенация и дихателна функция. Трябва да се обмисли използването на стомашен лаваж и активен въглен. Стомашният лаваж трябва да се извърши възможно най-



скоро след перорално поглъщане. Препоръчва се наблюдение на сърдечните и жизнените показатели заедно с провеждане на общи симптоматични поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

*Фармакотерапевтична група:* антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина

*АТС код:* N 06 AB 10

#### **Механизъм на действие**

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

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

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

#### **Клинична ефикасност**

##### *Големи депресивни епизоди*

Установено е, че есциталопрам е ефективен при острото лечение на големи депресивни епизоди в три от четири краткосрочни двойно-слепи, плацебо-контролирани (8-седмични) проучвания. В дългосрочно проучване за превенция на рецидив, 274 пациента, които са се повлияли през първата фаза на 8-седмично отворено лечение с есциталопрам в доза 10 или 20 mg/ден са рандомизирани да продължат с есциталопрам в същата доза или с плацебо за период до 36 седмици. В това проучване пациентите, получаващи продължително есциталопрам са имали значително по-удължено време до поява на рецидив през следващите 36 седмици в сравнение с тези, получаващи плацебо.

##### *Социално тревожно разстройство*

Есциталопрам е ефективен, както при три краткосрочни (12-седмични) проучвания, така и при 6-месечно проучване за превенция на рецидиви при пациенти, отговорили на лечение за социално тревожно разстройство. Доказана е ефикасността на 5, 10 и 20 mg есциталопрам при 24-седмично проучване за определяне на дозата.

##### *Обсесивно-компулсивно разстройство*

В рандомизирано двойно-сляпо клинично изпитване 20 mg/ден есциталопрам е отделен от плацебо по общия резултат съгласно Y-BOCS скалата за определяне на тежестта и характера на обсесивно-компулсивното разстройство след 12 седмици. След 24-седмично приложение и двете дози от 10 и 20 mg/ден есциталопрам демонстрират предимство пред плацебо. Превенцията на рецидив е доказана за дози от 10 и 20 mg/ден есциталопрам при пациенти, които са отговорили на есциталопрам в 16-седмичен отворен период и които са продължили участието си 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 за достигане на максимална концентрация (средно  $T_{max}$ ) е 4 часа след многократно дозиране). Както и при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде около 80%.

#### Разпределение

Видимият 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 метаболита са фармакологично активни. Като алтернатива, азотът може да бъде окислен до образуване на N-оксиден метаболит. Както изходното вещество, така и метаболитите се екскретират отчасти като глюкурониди. 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 деметилиран метаболит се медуира главно от CYP2C19. Възможно е известно участие на ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

#### Елиминиране

Полуживотът на елиминиране ( $t_{1/2\beta}$ ) 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 по чернодробен (метаболитен), така и по бъбречен път, като по-голямата част от дозата се екскретира с урината като метаболити.

Налице е линейна фармакокинетика. Стационарни плазмени нива се достигат след около една седмица. Средните стационарни концентрации от 50 pmol/L (в диапазон 20 до 125 pmol/L) се достигат при дневна доза от 10 mg.

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

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

#### Понижена чернодробна функция

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

#### Понижена бъбречна функция

С рацемичен циталопрам е наблюдаван по-дълъг полуживот и слабо повишение 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 би са завишени (вж. точка 4.2).

#### Полиморфизъм

Наблюдавано е, че слабите метаболизатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-висока плазмена концентрация на есциталопрам, отколкото бързите метаболизатори. Не се наблюдава значима промяна в експозицията при слабите метаболизатори по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не е провеждан пълен набор от конвенционални предклинични проучвания с есциталопрам, тъй като свързващите токсикокинетични и токсикологични проучвания, проведени при плъхове с есциталопрам и циталопрам показват сходен профил. Следователно, цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана за есциталопрам.



В сравнителните токсикологични изследвания при плъхове, есциталограм и циталограм причиняват кардиотоксичност, включително конгестивна сърдечна недостатъчност, след лечение в продължение на няколко седмици с дози, предизвикващи обща интоксикация. Кардиотоксичността изглежда корелира с пиковите плазмени концентрации, отколкото със системната експозиция (AUC). Пиковите плазмени концентрации на ниво без ефект (при неефективни дози) са били в излишък (8 пъти) спрямо тези, постигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталограм е само 3 до 4 пъти по-висока от експозицията, постигната при клинична употреба. За циталограм AUC стойностите за S-енантиомера са 6 до 7 пъти по-високи от експозицията, постигната при клинична употреба. Резултатите вероятно са свързани с прекомерното влияние на биогенни амини, т.е. вторичните спрямо първичните фармакологични ефекти, водещи до хемодинамични ефекти (намаляване на коронарния кръвоток) и исхемия. Все пак, точният механизъм на кардиотоксичност при плъхове не е изяснен. Клиничният опит с циталограм и опитът от клиничните изпитвания с есциталограм не показва, че тези резултати имат клинична връзка.

В някои тъкани, като бял дроб, черен дроб и епидидими е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди след продължително лечение с есциталограм и циталограм при плъхове. Наличието им в епидидимите и черния дроб е наблюдавано при експозиции, подобни на тези при хората. Ефектът е обратим след прекратяване лечението. Натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при животни се наблюдава при употреба на много катионни амфифилни лекарства. Не е известно дали този феномен има някакво значимо приложение при хората.

При проучване за токсичност върху развитието при плъхове са наблюдавани ембриотоксични ефекти (понижено фетално тегло и обратимо забавяне на осификацията) при експозиции в условия на AUC, надхвърлящи експозицията, постигната по време клинична употреба. Не е наблюдавана повишена честота на малформации. Пре- и постнатално проучване показва намалена преживяемост по време на периода на лактация при експозиции в условия на AUC, надхвърлящи експозицията, постигната по време клинична употреба.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Колоиден безводен силициев диоксид

Талк

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E 171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца.

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



Няма специални условия на съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVdC/алуминиев блистер в картонена опаковка; 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 или 100 таблетки - Единична доза; 200x1 таблетки

oPA/Aluminium/PVC/алуминиев блистер в картонена опаковка; 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 или 100 таблетки - Единична доза; 200x1 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genthon BV  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Холандия

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

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**  
{ММ/ГГГГ}

