

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Δ

ELORYQA[®], 5 mg, филм таблете

ELORYQA[®], 10 mg, филм таблете

ELORYQA[®], 20 mg, филм таблете

ИНН: escitalopram

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

ELORYQA 5 mg: једна филм таблета садржи 5 mg есциталопрама (у облику есциталопрам-оксалата).

ELORYQA 10 mg: једна филм таблета садржи 10 mg есциталопрама (у облику есциталопрам-оксалата).

ELORYQA 20 mg: једна филм таблета садржи 20 mg есциталопрама (у облику есциталопрам-оксалата).

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблете.

5 mg: беле до скоро беле, округле, биконвексне филм таблете са утиснутом ознаком „F” на једној страни и „53” на другој страни.

10 mg: беле до скоро беле, овалне, биконвексне филм таблете са утиснутом ознаком „F” на једној страни и „54” на другој страни, између бројева „5” и „4” утиснута је подеона линија.

20 mg: беле до скоро беле, овалне, биконвексне филм таблете са утиснутом ознаком „F” на једној страни, и „56” на другој страни, између бројева „5” и „6” утиснута је подеона линија.

Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутало, а не за поделу на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Терапија великих депресивних епизода.

Терапија паничног поремећаја са агорафобијом или без ње.

Терапија социјалног анксиозног поремећаја (социјална фобија).

Терапија генерализованог анксиозног поремећаја.

Терапија опсесивно-компулзивног поремећаја.

4.2. Дозирање и начин примене

Није доказана безбедност примене дневних доза већих од 20 mg.

Велике депресивне епизоде

Уобичајена доза је 10 mg једном дневно. У зависности од индивидуалног одговора пацијента, доза се може повећати до максималних 20 mg на дан.

Обично је потребно 2 до 4 недеље до постизања антидепресивног одговора. Након повлачења симптома, потребно је наставити лечење најмање још 6 месеци ради стабилизације терапијског одговора (стања).

Панични поремећај са агорафобијом или без ње

Препоручена почетна доза је 5 mg током прве недеље, а затим да се повећа на 10 mg дневно.

Доза се може додатно повећати, до максималних 20 mg дневно, у зависности од индивидуалног одговора пацијента на терапију. Максимална ефикасност се постиже након отприлике 3 месеца. Лечење траје неколико месеци.

Социјални анксиозни поремећај

Уобичајено дозирање је 10 mg једном дневно. Обично је потребно 2 до 4 недеље да дође до ублажавања симптома. Доза се накнадно, у зависности од индивидуалног одговора пацијента, може смањити на 5 mg или повећати на максималних 20 mg дневно.

Социјални анксиозни поремећај је болест са хроничним током и препоручује се терапија у трајању од 12 недеља како би дошло до стабилизације одговора. Дуготрајна терапија пацијената са позитивним одговором на терапију праћена је током 6 месеци и може се размотрити за сваког пацијента посебно у случају спречавања релапса болести; потребно је терапијску корист поново процењивати у редовним интервалима.

Социјални анксиозни поремећај је врло добро дефинисан дијагностички термин за један специфичан поремећај који се не сме помешати са претераном стидљивошћу. Фармакотерапија је индикована само у случајевима када поремећај значајно утиче на професионалне и друштвене активности. Није се упоређивала терапија са когнитивном бихевиоралном терапијом. Фармакотерапија је део опште стратегије лечења.

Генерализовани анксиозни поремећај

Почетна доза је 10 mg једном дневно. У зависности од индивидуалног одговора пацијента, доза се може повећати до максималних 20 mg дневно.

Пацијенти на дуготрајној терапији дозом од 20 mg дневно праћени су шест месеци.

Позитивне резултате лечења и дозу би требало поново процењивати у редовним интервалима (видети одељак 5.1).

Опсесивно-компулзивни поремећај

Почетна доза је 10 mg једном дневно. У зависности од индивидуалног одговора пацијента, доза се може повећати до максималних 20 mg дневно.

С обзиром на то да је опсесивно-компулзивни поремећај хронична болест, пацијенте би требало лечити довољно дуго како би се осигурало потпуно повлачење симптома.

Позитивне резултате лечења и дозу би требало поново процењивати у редовним интервалима (видети одељак 5.1).

Старији пацијенти (>65 година)

Почетна доза је 5 mg, једном дневно. У зависности од индивидуалног одговора пацијента, доза се може повећати на 10 mg дневно (видети одељак 5.2).

Ефикасност есциталопрама код социјалног анксиозног поремећаја није испитивана код старијих пацијената.

Педијатријска популација (<18 година)

Есциталопрам не би требало примењивати код деце и адолесцената млађих од 18 година (видети одељак 4.4).

Смањена ренална функција

Није неопходно прилагођавати дозу код пацијената са благим или умереним оштећењем функције бубрега. Потребан је опрез код пацијената са тешким оштећењем реналне функције (Cl_{CR} мањи од 30 mL/min) (видети одељак 5.2).

Смањена функција јетре

Пацијентима са благим или умереним оштећењем функције јетре препоручује се почетна доза од 5 mg дневно, прве две недеље лечења. У зависности од индивидуалног одговора, доза се може повећати

до 10 mg дневно. Саветује се опрез и посебно пажљиво титрирање дозе код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (видети одељак 5.2).

Спори метаболизери СYP2C19

За пацијенте за које се зна да су спори метаболизери СYP2C19, препоручује се почетна доза од 5 mg дневно у току прве 2 недеље терапије. У зависности од индивидуалног одговора, доза се може повећати до 10 mg дневно (видети одељак 5.2).

Симптоми обуставе који се јављају када се прекине терапија

Треба избегавати нагли прекид терапије. Када се прекида лечење есциталопрамом, дозу треба постепено смањивати током најмање 1 до 2 недеље како би се смањио ризик од појаве симптома обуставе (видети одељке 4.4 и 4.8). Ако се након смањења дозе или прекида терапије јаве неподношљиви симптоми, потребно је размотрити поновно враћање претходне дозе. Након тога, лекар може наставити са смањивањем дозе али знатно постепеније.

Начин примене

Есциталопрам се примењује као појединачна дневна доза, а може се узимати са храном или без ње.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на есциталопрам или било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

Истовремена примена неселективних, иререверзибилних инхибитора моноаминооксидазе (MAO-инхибитори) је контраиндикувана због ризика од настанка серотонинског синдрома са агитацијом, тремором, хипертермијом, итд. (видети одељак 4.5).

Контраиндикувана је комбинација есциталопрама са реверзибилним MAO-A инхибиторима (нпр. моклобемид) или са реверзибилним неселективним MAO-инхибитором линезолидом због ризика од настанка серотонинског синдрома (видети одељак 4.5).

Есциталопрам је контраиндикуван код пацијената са познатим продуженим QT интервалом или конгениталним синдромом дугог QT интервала.

Контраиндикувана је истовремена примена есциталопрама и лекова за које се зна да продужавају QT интервал (видети одељак 4.5).

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

У наставку текста наведена посебна упозорења и мере опреза односе се на терапијску групу SSRI (селективни инхибитори поновног преузимања серотонина).

Употреба код деце и адолесцената узраста до 18 година

Есциталопрам се не сме примењивати у лечењу деце и адолесцената узраста до 18 година.

Суицидно понашање (покушај самоубиства и суицидалне мисли) и непријатељско понашање (најчешће у виду агресивности, испољавања ината и беса) су се чешће јавили у клиничким испитивањима у групи деце и адолесцената који су били на терапији антидепресивима него у групи са плацебом. Уколико се, на основу клиничких потреба, ипак одлучи за лечење овим леком, потребно је пажљиво пратити пацијента због могућих појава суицидалних симптома. Осим тога, недостају подаци о дуготрајном праћењу безбедности код деце и адолесцената у смислу праћења раста, сазревања и развоја когнитивних и бихејвиоралних функција.

Парадоксална анксиозност

Код неких пацијената са паничним поремећајем се на почетку терапије антидепресивима могу јавити симптоми појачане анксиозности. Ова парадоксална реакција се обично повлачи у току двонедељне континуиране терапије. Препоручује се ниска почетна доза како би се смањила вероватноћа анксиогеног ефекта (видети одељак 4.2).

Епилептични напади

Потребно је прекинути терапију леком код сваког пацијента код којег су се развиле конвулзије по први пут или уколико се повећа учесталост конвулзија (код пацијената са претходном дијагнозом епилепсије). Примену SSRI треба избегавати код пацијената са нестабилном епилепсијом, а пацијенте са контролисаном епилепсијом треба пажљиво пратити.

Манија

SSRI треба давати са опрезом пацијентима који су раније имали манију/хипоманију. Треба прекинути терапију SSRI уколико пацијент улази у маничну фазу.

Дијабетес

Код пацијената са дијабетесом, лечење SSRI може утицати на контролу гликемије (појава хипогликемије или хипергликемије). Можда ће бити потребно да се доза инсулина и/или оралних антидијабетика прилагоди.

Самоубиство/суицидалне мисли или клиничко погоршање

Депресија се повезује са чешћом појавом суицидалних мисли, самоповређивањем и самоубиством (догађаји повезани са самоубиством). Ризик ће постојати све док не дође до значајне ремисије болести. С обзиром на то да до побољшања не мора доћи у првих неколико недеља лечења па и дуже, стање пацијената треба пажљиво пратити док не наступи побољшање. Опште клиничко искуство је да се ризик од самоубиства може повећати у раним фазама опоравка.

Друга психијатријска стања за које је прописан есциталопрам могу такође бити удружена са повећаним ризиком од појаве догађаја повезаних са самоубиством. Осим тога, ова стања могу бити и коморбидитет великог депресивног поремећаја. Стога је потребно исту пажњу посветити лечењу пацијената са осталим психијатријским поремећајима као и лечењу оних са великим депресивним поремећајем.

Пацијенти који у анамнези имају суицидалне догађаје, или пацијенти који пре почетка у већој мери исказују суицидалне идеје, су више изложени опасности појаве суицидалних мисли или покушаја самоубиства, па их током лечења треба пажљиво пратити. Мета-анализа плацебо контролисаних клиничких испитивања примене антидепресива код пацијената са психијатријским поремећајима показала је да је код пацијената млађих од 25 година повећан ризик од суицидалног понашања у поређењу са групом који су узимали плацебо. Потребно је пажљиво пратити пацијенте, посебно оне са високим ризиком током терапије леком и то посебно на почетку терапије и након промена дозе. Пацијенте (и оне који о њима брину) треба упозорити на важност праћења појаве било каквог клиничког погоршања, суицидалног понашања или мисли и необичних промена у понашању и да је потребно да одмах затраже медицинску помоћ уколико се јаве ови симптоми.

Акатизија/психомоторна узнемиреност

Употреба селективних инхибитора поновног преузимања серотонина и селективних инхибитора поновног преузимања норадреналина је повезана са развојем акатизије, окарактерисане субјективним непријатним или оптерећујућим немиром и потребом за кретањем, често удруженом са немогућношћу мирног седења односно стајања. Најчешће се јавља у току првих неколико недеља терапије. Код пацијената код којих се развијају ови симптоми, повећање дозе може бити штетно.

Хипонатремија

Уочени су ретки случајеви хипонатремије, вероватно узроковани неодговарајућим лучењем антидиуретског хормона (SIADH), током лечења SSRI-а и углавном се решавају прекидом терапије. Потребан је опрез код пацијената са високим ризиком, као што су старије особе, особе са цирозом јетре или пацијената који су на истовременој терапији лековима који изазивају хипонатремију.

Хеморагија

Постоје извештаји о крварењима коже, као што су ехимозе и пурпура настале приликом употребе селективних инхибитора поновног преузимања серотонина. Потребан је опрез код пацијената који узимају SSRI, посебно код истовремене употребе са оралним антикоагулансима, са лековима који

утичу на функцију тромбоцита (нпр. атипични антипсихотици и фенотиазини, већина трициклических антидепресива, ацетилсалицилна киселина и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), тиклодипин и дипиридамола) и код пацијената склоних крварењима.

ЕКТ (електроконвулзивна терапија)

Клиничко искуство везано за истовремену примену електроконвулзивне терапије и SSRI је ограничено, стога се саветује опрез.

Серотонински синдром

Препоручује се опрез код истовремене употребе есциталопрама и лекова са серотонергичким ефектима као што су суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

Ретко, серотонински синдром је пријављен код пацијената који су истовремено користили SSRI и серотонергичке лекове. Комбинација симптома, као што су агитација, тремор, миоклонус и хипертермија могу указивати на ово стање. У случају да се појаве ови симптоми, потребно је одмах прекинути терапију SSRI и серотонергичким лековима и започети симптоматску терапију.

Кантарион

Истовремена употреба SSRI и биљних лекова који садрже кантарион (*Hypericum perforatum*) може резултирати повећаном инциденцом нежељених реакција (видети одељак 4.5).

Симптоми обуставе који се јављају услед прекида терапије

Симптоми обуставе услед прекида терапије су чести, посебно услед наглог прекида (видети одељак 4.8). У клиничким испитивањима је уочено да се нежељена дејства, која се јављају услед прекида терапије, јављају код приближно 25% пацијената који су на терапији есциталопрамом и код 15% пацијената који су добијали плацебо.

Ризик од појаве симптома обуставе зависи од неколико фактора укључујући дужину и дозу терапије и као и брзину смањивања дозе.

Вртоглавица, сензорни поремећаји (укључујући парестезију и сензације попут удара струје), поремећаји сна (укључујући несаницу и интензивне снове), агитација или анксиозност, мучнина и/или повраћање, тремор, конфузија, знојење, главобоља, дијареја, палпитације, емоционална нестабилност, иритабилност и поремећаји вида су најчешће пријављени симптоми. Наведени симптоми су благи до умерени, мада код неких пацијената могу бити озбиљнијег интензитета.

Обично се јављају у првих неколико дана од прекида терапије, међутим забележени су и веома ретки случајеви појаве наведених симптома код пацијената који су случајно пропустили дозу.

Генерално ови симптоми се повлаче спонтано и то обично у року од 2 недеље, мада код неких особа могу трајати дуже (2-3 месеца или дуже). Стога се, када се прекида терапија, препоручује да се есциталопрам постепено смањује током периода од неколико недеља или месеци, у складу са потребама пацијента (видети „Симптоми прекида који се јављају када се прекине терапија”, одељак 4.2).

Сексуална дисфункција

Селективни инхибитори преузимања серотонина (SSRIs)/селективни инхибитори преузимања серотонина и норепинефрина (SNRIs) могу проузроковати симптоме сексуалне дисфункције (видети одељак 4.8). Постоје извештаји о дуготрајној сексуалној дисфункцији, где се симптоми настављају упркос обустављању SSRIs/SNRI.

Коронарна болест

Због ограниченог клиничког искуства, препоручује се опрез код пацијената са коронарном болешћу (видети одељак 5.3).

Продужење QT интервала

Утврђено је да есциталопрам узрокује дозно-зависно продужење QT интервала. Случајеви продужења QT интервала и вентрикуларна аритмија укључујући и *torsade de pointes*, пријављени су током постмаркетиншког периода, пре свега код пацијената женског пола, са хипокалемијом или са

претходно постојећим продуженим QT интервалом или другим кардиолошким обољењима (видети одељке 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Опрез се саветује код пацијената са израженом брадикардијом или код пацијената са недавним акутним инфарктом миокарда или декомпезованом срчаном инсуфицијенцијом.

Електролитни дисбаланси, као што су хипокалемија и хипомагнеземија, повећавају ризик од појаве малигних аритмија и морају се кориговати пре започињања терапије есциталопрамом.

Ако се лече пацијенти са стабилним кардиолошким обољењем, треба размотрити обављање ЕКГ прегледа пре започињања терапије.

Ако се током терапије есциталопрамом јаве знаци срчаних аритмија, терапију треба прекинути и урадити ЕКГ преглед.

Глауком затвореног угла

Неки SSRI, укључујући есциталопрам, могу имати утицај на дијаметар зенице доводећи до мидријазе. Мидријаза смањује очни угао што доводи до повећаног интраокуларног притиска и глаукома затвореног угла, нарочито код предиспонираних пацијената. Есциталопрам стога треба користити са опрезом код пацијената са глаукомом затвореног угла или глаукомом у анамнези.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Фармакодинамске интеракције

Контраиндиковане комбинације:

Иреверзибилни неселективни MAO инхибитори (MAO-I)

Пријављени су случајеви озбиљних реакција код пацијената који су на терапији SSRI у комбинацији са неселективним иреверзибилним инхибиторима моноамино-оксидазе (MAO-I, и код пацијента који су недавно прекинули терапију SSRI и започели терапију (MAO-I) (видети одељак 4.3). У неким случајевима код пацијената се развио серотонински синдром (видети одељак 4.8).

Есциталопрам је контраиндикован у комбинацији са неселективним, иреверзибилним MAO инхибиторима.

Лечење есциталопрамом се може започети 14 дана након прекида терапије иреверзибилним MAO инхибиторима. Потребно је најмање 7 дана направити паузу након прекида терапије есциталопрамом пре започињања терапије неселективним, иреверзибилним MAO-I.

Реверзибилни, селективни MAO-A инхибитор (моклобемид)

Због ризика од настанка серотонинског синдрома, комбинација есциталопрама и MAO-A инхибитора као што је моклобемид је контраиндикована (видети одељак 4.3). Уколико је наведена комбинација неопходна, лечење треба започети минималним препорученим дозама и потребан је појачан клинички надзор.

Реверзибилни, неселективни MAO-инхибитор (линезолид)

Антибиотик линезолид је реверзибилни неселективни MAO инхибитор и не треба га давати пацијентима који су на терапији есциталопрамом. Уколико је наведена комбинација неопходна, потребно је примењивати минималне дозе и пажљиво клинички пратити (видети одељак 4.3).

Иреверзибилни, селективни MAO-B инхибитор (селегилин)

Потребан је опрез приликом комбиновања са селегилином (иреверзибилни MAO-B инхибитор) због ризика од развоја серотонинског синдрома. Дозе селегилина до 10 mg дневно показале су се безбедним приликом истовремене примене са рацемским циталопрамом.

Продужење QT интервала

Нису спроведене фармакокинетичке и фармакодинамске студије есциталопрама у комбинацији са осталим лековима који продужавају QT интервал. Адитивни ефекат есциталопрама и ових лекова се не може искључити.

Контраиндикована је истовремена примена есциталопрама са лековима који продужавају QT интервал, као што су антиаритмици класе IA и III, антипсихотици (нпр. деривати фенотиазина,

пимозид, халоперидол), трициклични антидепресиви, одређени антимицробни лекови (нпр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, i.v. еритромицин, пентамидин, антимальарична терапија нарочито халофантрин), одређени антихистаминици (нпр. астемизол, мизоластин).

Комбинације које захтевају опрез:

Серотонергички лекови

Истовремена примена са серотонергичним лековима (нпр. трамадол, суматриптан и други триптани) може довести до серотонинског синдрома.

Лекови који снижавају праг настанка епилептичних напада

SSRI могу снижити праг за настанак конвулзија. Препоручује се опрез код истовремене примене других лекова који снижавају праг за настанак конвулзија (нпр. антидепресиви (трициклични, SSRI), неуролептици (фенотиазини, тиоксантани и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).

Литијум, триптофан

Пријављени су случајеви појачаног ефекта када се SSRI дају заједно са литијумом или триптофаном, тако да је потребан додатни опрез код истовремене употребе SSRI са овим лековима.

Кантарион

Истовремена употреба SSRI и биљних лекова који садрже кантарион (*Hypericum perforatum*) може резултирати повећаном инциденцом појаве нежељених реакција (видети одељак 4.4).

Хеморагија

Када се есциталопрам комбинује са оралним антикоагулансима може доћи до измењених ефеката оралних антикоагуланаса. Пацијентима који су на терапији оралним антикоагулансима треба пажљиво пратити коагулацију на почетку или након прекида терапије есциталопрамом (видети одељак 4.4).

Истовремена примена нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) може повећати склоност ка крварењу (видети одељак 4.4).

Алкохол

Не очекују се ни фармакодинамске, ни фармакокинетичке интеракције између есциталопрама и алкохола. Међутим, као и са другим психотропним лековима, не препоручује се комбиновање са алкохолом.

Лекови који доводе до хипокалемије/хипомагнезмије

Саветује се опрез приликом истовремене примене лекова који могу да доведу до хипокалемије/хипомагнезмије, с обзиром на то да се у том случају повећава ризик од малигнух аритмија (видети одељак 4.4).

Фармакокинетичке интеракције

Утицај других лекова на фармакокинетику есциталопрама

Метаболизам есциталопрама је углавном посредован ензимом CYP2C19. Ензими CYP3A4 и CYP2D6 могу такође да допринесу његовом метаболизму мада у мањем степену. Изгледа да је метаболизам главног метаболита S-DCT (деметировани есциталопрам) делом катализован CYP2D6.

Истовремена употреба есциталопрама и 30 mg омепразола дневно (инхибитор CYP2C19) резултира умереним (просечно 50%) повећањем концентрација есциталопрама у плазми.

Истовремена употреба есциталопрама и циметидина 400 mg два пута дневно (умерено снажан општи инхибитор ензима) резултирала је умереним (просечно 70%) повећањем концентрација есциталопрама у плазми. Саветује се опрез приликом истовремене примене есциталопрама и циметидина. Можда ће бити потребно прилагођавање дозе.

Због тога је потребан опрез код истовремене примене са инхибиторима CYP2C19 (нпр. омепразол, есомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или циметидином. Можда ће бити потребно смањење доза есциталопрама на основу праћења нежељених ефеката током истовремене примене (видети одељак 4.4).

Утицај есциталопрама на фармакокинетику других лекова

Есциталопрам је инхибитор ензима CYP2D6. Препоручује се опрез код истовремене примене есциталопрама и лекова који се углавном метаболишу преко овог ензима, и који имају низак терапијски индекс, нпр. флекаинид, пропafenон и метопролол (када се користе у лечењу срчане инсуфицијенције) или неких лекова који делују на ЦНС, а метаболишу се углавном преко CYP2D6, нпр. антидепресиви као што су дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици као што су рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Можда ће бити потребно прилагођавање дозе.

Истовремена употреба са дезипрамином или метопрололом резултира у оба случаја двоструким повећањем концентрација у плазми ова два супстрата ензима CYP2D6.

Студије *in vitro* су показале да есциталопрам може такође изазвати слабу инхибицију ензима CYP2C19. Препоручује се опрез код истовремене примене лекова који се метаболишу преко CYP2C19.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Постоје само ограничени клинички подаци о изложености трудница есциталопраму.

Испитивања на животињама су показала репродуктивну токсичност. (видети одељак 5.3). Есциталопрам не би требало користити током трудноће осим уколико није заиста неопходан и само након пажљивог разматрања односа корист/ризик.

Треба пратити новорођенчад уколико је мајка користила есциталопрам у касним стадијумима трудноће, посебно у трећем триместру. Треба избегавати нагли прекид терапије током трудноће.

Као последица мајчиног узимања SSRI/SNRI у касним стадијумима трудноће, код новорођенчади се могу јавити следећи симптоми: респираторни дистрес, цијаноза, апнеа, конвулзије, нестабилност телесне температуре, потешкоће приликом храњења, повраћање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексја, тремор, раздражљивост, иритабилност, летаргија, непрекидни плач, сомноленција и потешкоће са спавањем.

Ови симптоми могу бити и серотонинергички ефекти и симптоми обуставе. У већини случајева компликације почињу одмах или врло брзо (<24 сата) након порођаја.

Епидемиолошки подаци су показали да употреба **SSRIs** у трудноћи, посебно крајем трудноће, повећава ризик од упорне плућне хипертензије код новорођенчади (**PPHN**). Ризик је уочен код 5 случајева у 1000 трудноћа. У општој популацији **PPHN** се јавља код 1 до 2 случаја у 1000 трудноћа.

Дојење

Очекује се да се есциталопрам излучује у мајчино млеко.

Због тога се не препоручује дојење током терапије.

Плодност

Истраживања на животињама су показала да есциталопрам може да утиче на квалитет сперме (видети одељак 5.3). Подаци код људи који су користили SSRIs показали су да је утицај на квалитет сперме реверзибилан. Утицај на плодност код људи још није до сада проучаван.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Иако је утврђено да есциталопрам не утиче на интелектуалне функције или психомоторне способности, сваки психоактивни лек може ослабити расуђивање или вештине. Пацијенте треба упозорити на потенцијални ризик од утицаја на способност управљања возилом и руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

Нежељене реакције су најчешће у току прве или друге недеље лечења и обично се њихов интензитет и учесталост смањују са наставком лечења.

Нежељене реакције већ познате за SSRI и такође пријављене за есциталопрам, у плацебо контролисаним студијама или као спонтане пријаве у постмаркетиншком периоду, су у наставку текста наведене и класификоване према системима органа и према учесталости.

Фреквенце су узете из клиничких студија и нису кориговане према плацебу. Фреквенце су дефинисане као: веома често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), веома ретко ($> 1/10000$), или непознате учесталости (не може се проценити на основу доступних података).

	Веома често	Често	Повремено	Ретко	Непознате учесталости
Поремећаји крви и лимфног система					Тромбоцитопенија
Поремећаји имунског система				Анафилактичка реакција	
Ендокрини поремећаји					Неадекватна секреција ADH
Поремећаји метаболизма и исхране		Смањен апетит, повећан апетит, повећање телесне масе	Смањење телесне масе		Хипонатремија, анорексија ¹
Психијатријски поремећаји		Анксиозност, немир, абнормални снови; смањени либидо; жене: аноргазмија	Шкрругтање зубима, агитација, нервоза, напад панике, конфузно стање	Агресија, деперсонализација, халуцинације	Манија, суицидалне идеје, суицидално понашање ²
Поремећаји нервног система	Главобоља	Несаница, поспаност, вртоглавица, парестезије, тремор	Поремећај укуса, поремећај спавања, синкопа	Серотонински синдром	Дискинезија, поремећаји кретања, конвулзије, психомоторни немир/акатизија ¹
Поремећаји ока			Мидријаза, поремећаји вида		
Поремећаји уха и лабиринта			Тинитус		
Кардиолошки поремећаји			Тахикардија	Брадикардија	Продужење QT интервала на ЕКГ-у, вентрикуларна аритмија укључујући <i>torsade de pointes</i>

Васкуларни поремећаји					Ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји		Синузитис, зевање	Епистакса		
Гастроинтестинални поремећаји	Мучнина	Дијареја, опстипација, повраћање, сува уста	Гастроинтестинална крварења (укључујући ректално крварење)		
Хепатобилијарни поремећаји					Хепатитис, абнормални тестови функције јетре
Поремећаји коже и поткожног ткива		Појачано знојење	Уртикарија, алопеција, осип, пруритус		Екхимоза, ангиоедеми
Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива		Артралгија, мијалгија			
Поремећаји бубрега и уринарног система					Ретенција урина
Поремећаји репродуктивног система и дојки		Мушкарци: поремећаји ејакулације, импотенција	Жене: метрорагија, менорагија		Галактореја, мушкарци: пријапизам
Општи поремећаји и реакције на месту примене		Умор, грозница	Едем		

¹ Нежељене реакције су пријављене за терапијску групу SSRI.

² Случајеви суицидалних идеја и суицидалног понашања су пријављени током терапије есциталопрамом или убрзо након престанка терапије (видети одељак 4.4).

Продужење QT интервала

Случајеви продужења QT интервала и вентрикуларна аритмија укључујући и *torsade de pointes*, пријављени су током постмаркетиншког периода, пре свега код пацијената женског пола, са хипокалемијом, или са претходно продуженим QT интервалом или другим кардиолошким обољењима (видети одељке 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Ефекти терапијске групе лекова (SSRIs)

Епидемиолошке студије, углавном спроведене код пацијената од 50 година и старијих, показују повећан ризик од прелома костију код пацијената који су на терапији **SSRIs** и **трицикличним антидепресивима**. Механизам који доводи до овог ризика је непознат.

Симптоми прекида код обуставе терапије

Прекид терапије SSRI/SNRI (посебно нагли прекид) углавном доводи до симптома обуставе. Најчешће пријављене реакције су вртоглавица, поремећаји осећаја (укључујући парестезију и осећај попут струјног удара), поремећаји сна (укључујући несаницу и интензивно сањање), агитација или анксиозност, мучнина и/или повраћање, тремор, конфузија, знојење, главобоља, дијареја, палпитације, емоционална нестабилност, иритабилност и визуелни поремећаји. Углавном су ове реакције благе до умерене и спонтано се повлаче, мада код неких пацијената могу бити озбиљнијег интензитета и/или дужег трајања. Због тога се препоручује постепено смањивање дозе, када престане потреба за даљим лечењем есциталопрамом (видети одељке 4.2 и 4.4).

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Национални центар за фармаковигиланцу

Војводе Степе 458, 11221 Београд

Република Србија

факс: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Токсичност

Клинички подаци о предозирању есциталопрамом су ограничени и у великом броју случајева се ради о истовременом предозирању другим лековима. У већини случајева се радило о благим симптомима или није уопште било симптома. Ретки су случајеви предозирања са смртним исходом самим есциталопрамом; у већини случајева се радило о предозирању лековима који су истовремено примењивани. Примена самог есциталопрама у дозама од 400 mg до 800 mg није изазвала озбиљне симптоме.

Симптоми

Пријављени симптоми предозирања есциталопрамом углавном се односе на симптоме нервног система (у распону од вртоглавице, тремора и агитације до ретких случајева серотонинског синдрома, конвулзија и коме), гастроинтестиналног система (мучнина/повраћање), кардиоваскуларног система (хипотензија, тахикардија, продужетак QT интервала, и аритмија) и стања поремећеног баланса електролита/течности (хипокалемија, хипонатремија).

Лечење

Нема специфичног антидота. Потребно је успоставити и одржавати респираторни пут и обезбедити одговарајућу снабдевеност кисеоником и респираторну функцију. Треба узети у обзир лаважу желуца и употребу активног угља. Лаважа желуца би требало да буде извршена што је пре могуће након оралне примене. Препоручује се праћење срчаних и других виталних функција уз опште симптоматске супортивне мере.

ЕКГ праћење се саветује у случају предозирања код пацијената са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом/брадиаритмијом, код пацијената који истовремено примењују лекове који продужавају QT интервал, или код пацијената са поремећајем метаболизма, нпр. оштећења јетре.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: психоаналептици; селективни инхибитори поновног преузимања серотонина
АТЦ шифра: N06AB10

Механизам дејства

Есциталопрам је селективни инхибитор поновног преузимања серотонина (5-НТ) са високим афинитетом према примарном месту везивања. Такође се везује за алостеричко место на серотонинском транспортеру, 1000 пута слабијим интензитетом.

Есциталопрам нема или има слаб афинитет према бројним рецепторима укључујући 5-НТ_{1А}, 5-НТ₂, D₁ и D₂ рецепторе, α₁-, α₂-, β-адренорецепторе, хистаминергичке Н₁, мускаринске холинергичке, рецепторска места за бензодиазепине и опиоидне рецепторе.

Инхибиција поновног преузимања серотонина је једини механизам деловања и тако и објашњава фармаколошке и клиничке ефекте есциталопрама.

Фармакодинамско дејство

У двоструко-слепој, плацебо контролисаној ЕКГ студији, код здравих испитаника, промена у односу на базичне вредности за QTc интервал (Fridericia-корекција) била је 4,3 ms (90% CI: 2,2; 6,4) за дозу од 10 mg/дан и 10,7 ms (90% CI: 8,6; 12,8) за супратерапијску дозу од 30 mg/дан (видети одељке 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клиничка ефикасност

Велике депресивне епизоде

У три од четири двоструко слепо, плацебо контролисане краткотрајне (8 недеља) клиничке студије је доказано да је есциталопрам ефикасан у акутном лечењу великих депресивних епизода. У испитивању дуготрајне превенције релапса, 274 пацијента који су показали у току првих 8 терапијских недеља отворене фазе позитиван одговор на терапију есциталопрамом у дози од 10 mg до 20 mg дневно су рандомизирани у две групе, једна је наставила терапију истом дозом есциталопрама, а друга група је добијала плацебо у периоду до 36 недеља. У овој студији пацијенти који су наставили терапију есциталопрамом су имали значајно дуже време до појаве релапса у поређењу са групом који су примали плацебо током тих 36 недеља.

Социјални анксиозни поремећај

Есциталопрам је показао ефикасност у лечењу социјалног анксиозног поремећаја и у три краткотрајне (12 недеља) студије и код испитаника у шестомесечној студији превенције релапса. Током 24-недељне студије одређивања доза, ефикасност је доказана са дозама од 5 mg, 10 mg и 20 mg есциталопрама.

Генерализовани анксиозни поремећај

Есциталопрам у дозама од 10 mg и 20 mg дневно је показао ефикасност у све четири плацебо-контролисане студије. У заједничким подацима из три слично дизајниране студије које су обухватиле 421 пацијента на терапији есциталопрамом и 419 пацијената на плацебу, позитиван одговор на терапију показало је 47,5% пацијената лечених есциталопрамом и 28,9% на плацебу, док се ремисија јавила код 37,1% пацијената на есциталопраму, а 20,8% у плацебо групи. Стабилан позитиван учинак је уочен након прве недеље.

Одржавање ефикасности есциталопрама 20 mg дневно је показано у рандомизираној студији праћења ефеката у периоду од 24 до 76 недеља, код 373 пацијената који су показали позитиван терапијски одговор током почетне отворене фазе студије у трајању од 12 недеља.

Опсесивно-компулзивни поремећај

У рандомизираној, двоструко слепој клиничкој студији, 20 mg/дан есциталопрама је показао боље резултате, мерено Y-BOCS скалом, након 12 недеља у односу на плацебо. Након 24 недеље, и 10 mg и 20 mg дневно есциталопрама показали су се супериорнијим у односу на плацебо.

Превенција релапса је доказана за дозе есциталопрама од 10 mg и 20 mg дневно код пацијената који су показали позитиван одговор есциталопрама у току 16 недеља отворене фазе студије и који су ушли у рандомизирани, двоструко слепи плацебо контролисани период студије у периоду од 24 недеље.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Ресорпција је готово потпуна и независна од уноса хране. Просечно време до постизања максималне концентрације (средња вредност T_{max}) је 4 сата након вишеструког дозирања. Као и код рацемичног циталопрама, очекује се да је апсолутна биолошка расположивост око 80%.

Дистрибуција

Волумен дистрибуције ($V_{d,\beta}/F$) након оралне примене износи око 12 до 26 L/kg. Везивање за протеине плазме је мање од 80% за есциталопрам и његове главне метаболите.

Биотрансформација

Есциталопрам се метаболише у јетри до деметилованих и двоструко деметилованих метаболита. Обе групе метаболита су фармаколошки активне. Алтернативно, може доћи до оксидације азотом до N-оксид метаболита. Једним делом се и активна супстанца и метаболити излучују као глукурониди. Након вишеструког дозирања средња вредност концентрације деметилованих метаболита износи 28-31% а двоструко деметилованих метаболита < 5% концентрације есциталопрама. Биотрансформација есциталопрама до деметилованих метаболита углавном се врши преко CYP2C19. Могућ је одређен допринос ензима CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминација

Полувреме елиминације ($t_{1/2\beta}$) након вишеструког дозирања износи око 30 сати, а клиренс плазме (Cl_{oral}) износи око 0,6 L/min. Главни метаболити имају значајно дуже полувреме елиминације. Претпоставља се да се есциталопрам и главни метаболити елиминишу и преко јетре (метаболизам) и путем бубрега, с тим да се већи део дозе елиминише путем урина у облику метаболита.

Линеарност

Фармакокинетика есциталопрама је линеарна. Равнотежно стање у плазми се постиже за око недељу дана. Просечна концентрација у равнотежном стању је 50 ng/mL (у опсегу од 20 до 125 ng/mL) и постиже се дневном дозом од 10 mg.

Старији пацијенти (> 65 година)

Чини се да се есциталопрам спорије излучује код старијих пацијената у поређењу са млађим пацијентима. Системска изложеност (ПИК) је за око 50% већа код старијих у поређењу са млађим испитаницима (видети одељак 4.2).

Смањена функција јетре

Код пацијената са благим до умереним оштећењем јетре (А и Б по Child-Pugh критеријуму), уочено је да је полувреме елиминације есциталопрама око два пута дужи, а изложеност је око 60% већа него код пацијената са нормалном функцијом јетре (видети одељак 4.2).

Смањена функција бубрега

Код пацијената са смањеном функцијом бубрега (Cl_{CR} 10-53 mL/min) уочено је дуже полувреме елиминације рацемичног циталопрама и лагано повишење изложености лека. Концентрације метаболита у плазми нису испитиване, али би могле бити повећане (видети одељак 4.2).

Полиморфизам

Уочено је да особе које су спори метаболизери путем CYP2C19 имају два пута већу концентрацију есциталопрама у плазми у односу на оне који су брзи метаболизери. Нису уочене значајне промене у изложености код спорих метаболизера према CYP2D6 (видети одељак 4.2).

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Нису спроведена сва уобичајена претклиничка истраживања есциталопрама, будући да су заједничке токсикокинетичке и токсиколошке студије есциталопрама и циталопрама на пацовима показале сличан профил. Због тога се сви подаци о циталопраму могу екстраполирати на есциталопрам.

У компаративним токсиколошким студијама на пацовима, есциталопрам и циталопрам су показали кардиолошку токсичност, укључујући конгестивну срчану болест, након неколико недеља давања токсичних доза. Чини се да је кардиотоксичност повезана са максималном концентрацијом више него са системском изложеношћу (ПИК). Максималне концентрације у плазми које нису имале тај ефекат биле су 8 пута веће од оних које су у клиничкој примени, док је ПИК есциталопрама био само 3 до 4 пута виши од оног постигнутог у клиничкој примени. За циталопрам вредности ПИК за S-енантиомер биле су 6 до 7 пута веће од оних постигнутих у клиничкој примени. Ови налази су вероватно повезани са повећаним утицајем на биогене аminer тј. као секундарна последица примарних фармаколошких ефеката, што резултира хемодинамским ефектима (смањење коронарног протока) и исхемијом. Међутим, потпуно тачан механизам кардиотоксичности код пацова није јасан. Клиничко искуство са циталопрамом и резултати клиничких испитивања са есциталопрамом не показују да су та дејства од клиничке важности.

Повећан садржај фосфолипида је уочен у неким ткивима нпр. плућима, епидидимису и јетри након дужег лечења есциталопрамом и циталопрамом на пацовима. Налази у епидидимису и јетри су уочени приликом изложености сличној као и код људи. Ефекат је реверзибилан након престанка терапије. Акумулација фосфолипида (фосфолипидоза) код животиња је уочена код давања великог броја катјонских амфифилних лекова. Није познато има ли тај феномен икаквог значаја код људи.

У токсиколошким испитивањима телесног развоја на пацовима уочени су ембриотоксични ефекти (смањење телесне масе фетуса и реверзибилно одлагање осификације) при изложености, гледано према ПИК, већој од оне постигнуте током клиничке примене. Није забележена повећана учесталост малформација. Пренатална и постнатална истраживања су показала смањено преживљавање током периода лактације при изложености, према ПИК, већој од оне постигнуте током клиничке примене. Подаци из испитивања на животињама су показали да циталопрам доводи до смањења индекса плодности и индекса трудноће, смањења броја имплантата и промена семене течности при изложености дозама много већим од оних код људи. Не постоје слични подаци на животињама у случају примене есциталопрама.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Језгро таблете:

Целулоза, микрочистална, силиконизована

Кроскармелоза-натријум

Бутилхидрокситолуен (Е321)

Бутилхидроксианизол (Е320)

Целулоза, микрочистална (РН-102)

Силицијум-диоксид, колоидни, безводни

Талк

Магнезијум-стеарат

Филм облога таблете:

Хипромелоза (5сps)

Макрогол 400
Титан-диоксид (E171)

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Лек не захтева посебне услова чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је PVC/Аслаг-алуминијумски блистер. Блистер садржи 10 филм таблета. Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 3 блистера (30 филм таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Нема посебних захтева.

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3, Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе:

ELORYQA 5 mg филм таблете: 515-01-00723-19-001

ELORYQA 10 mg филм таблете: 515-01-00724-19-001

ELORYQA 20 mg филм таблете: 515-01-00726-19-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 26.05.2014.

Датум последње обнове дозволе: 05.11.2019.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Новембар, 2019.