

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CIPRALEX 5 mg orodispersible tablets  
CIPRALEX 10 mg orodispersible tablets  
CIPRALEX 20 mg orodispersible tablets

ЦИПРАЛЕКС 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
ЦИПРАЛЕКС 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
ЦИПРАЛЕКС 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Cipralex 5 mg: всяка таблетка съдържа 5 mg есциталопрам (escitalopram)  
Cipralex 10 mg: всяка таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (escitalopram)  
Cipralex 20 mg: всяка таблетка съдържа 20 mg есциталопрам (escitalopram)

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

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата

Cipralex 5 mg: Кръгла, необвита, бяла таблетка с вдлъбнатина от двете страни.  
Cipralex 10 mg: Овална, необвита, бяла таблетка с вдлъбнатина от двете страни.  
Cipralex 20 mg: Кръгла, необвита, бяла таблетка.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на голям депресивен епизод.  
Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.  
Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).  
Лечение на генерализирано тревожно разстройство.  
Лечение на obsесивно-компулсивно разстройство.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността в дневни дози над 20 mg не е установена.

ОДОБЕРЕН  
ДАТА 17-06-2010  
16.02.2010  
17-20100095



Cipralex се прилага като еднократна дневна доза. Пациентът трябва да постави таблетката, диспергираща се в устата върху езика, където тя бързо се разпада и поглъща със слюнката. Cipralex таблетки, диспергиращи се в устата могат да се приемат без вода.

Таблетката, диспергираща се в устата е предпочитана лекарствена форма при пациенти, които изпитват затруднения при преглъщането на конвенционални таблетки или при ситуации, когато липсват течности.

#### Голям депресивен епизод

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

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

#### Паническо разстройство с или без агорафобия

През първата седмица се препоръчва еднократна дневна доза от 5 mg, която след това да бъде увеличена на 10 mg дневно. Дозата може да бъде допълнително увеличена до максимално 20 mg дневно в зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента.

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

#### Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg еднократно дневно. Обикновено са необходими 2-4 седмици за да се постигане облекчаване на симптомите. Дозата може да бъде допълнително намалена до 5 mg или увеличена до максимално 20 mg дневно в зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента.

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

Социално тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин за специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекомерна срамежливост. Фармакотерапията е показана само, когато разстройството смущава значимо професионалната и социална дейност.

Мястото на лечението в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е оценявано. Фармакотерапията е част от общата терапевтична стратегия.

#### Генерализирано тревожно разстройство

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



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

#### Обсесивно-компулсивно разстройство

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

Тъй като ОКР е заболяване с хронично протичане, лечението на пациентите трябва да продължи достатъчно продължително време до изчезване на симптомите. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали (вж. точка 5.1).

#### Старческа възраст (> 65 години)

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

Ефективността на Cipralex при социално тревожно разстройство не е проучена при пациенти в старческа възраст.

#### Деца и юноши (< 18 години)

Cipralex не трябва да се използва при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.4).

#### Намалена бъбречна функция

При пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност не се налага корекция на дозата. Изисква се повишено внимание при пациенти с тежко увредена бъбречна функция ( $CL_{CR}$  по-малък от 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

#### Намалена чернодробна функция

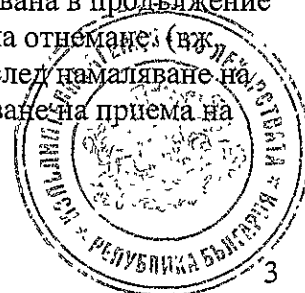
Препоръчва се начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението при пациенти с лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор, дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно. Препоръчва се повишено внимание и особено внимателно титриране на дозата при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2).

#### Слаби 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 от лечението. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор, дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно. (вж. точка 5.2).

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

Трябва да се избягва внезапно прекратяване на лечението. При прекратяване на лечението с есциталопрам, дозата следва да бъде постепенно намалявана в продължение на поне една до две седмици с цел да се намали риска от симптоми на отнемане (вж. точка 4.4 и 4.8). В случай на възникване на неприемливи симптоми след намаляване на дозата или прекъсване на лечението, може да се обмисли възобновяване на приема на



преди това предписаната доза. В следствие лекарят би могъл да продължи намаляването на дозата, но по-постепенно.

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към есциталопрам или някое от помощните вещества

Едновременно лечение с неселективни, необратими инхибитори на моноаминоксидазата (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 (например моклобемид) или *обратимия неселективен* MAO-инхибитор линезолид е противопоказано поради риск от отключване на серотонинов синдром (вж. точка 4.5)

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

#### Парадоксална тревожност

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

#### Гърчове

Приемът на лекарствения продукт следва да се прекрати при всеки пациент, при който се появяват гърчове. СИОПС трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия да бъдат внимателно проследявани. Приемът на СИОПС следва се прекрати, ако припадъците зачестяват.

#### Мания

СИОПС следва да се използват внимателно при пациенти с данни за мания/хипомания. Приемът на СИОПС следва да се прекрати при всеки пациент преминал в мания фаза.



### Диабет

При пациенти страдащи от диабет, лечението със СИОПС може да промени контрола върху кръвната захар (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи корекция на инсулина и/или пероралните хипогликемични средства.

### Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

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

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

### Акатизия/психомоторно безпокойство

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

### Хипонатриемия

За хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, се съобщава рядко при употребата на СИОПС и обикновено изчезва при прекратяване на терапията. Изисква се повишено внимание при рискови пациенти, като например пациенти в напреднала възраст, пациенти с чернодробна цироза или пациенти, които са лекувани едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипонатриемия.



### Кръвоизливи

Има съобщения за кожни хеморагични нарушения като например екхимози и пурпура при употребата на СИОПС. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат СИОПС особено при едновременна употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, за които е известно, че нарушават тромбоцитните функции (напр. атипични невролептици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти със склонности към кървене.

### ЕКТ (електроконвулсивна терапия)

Клиничният опит при едновременно приложение на СИОПС и ЕКТ е ограничен, поради което се препоръчва повишено внимание.

### Серотонинов синдром

Препоръчително е повишено внимание при успоредното прилагане на есциталограм с лекарствени продукти, които имат серотонинергични ефекти като суматриптан и други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, използващи СИОПС успоредно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинацията от симптоми като неспокойствие, тремор, миоклонус и хипертермия са показателни за развитието на това състояние. Ако това възникне, лечението със СИОПС и серотонинергичния лекарствен продукт, трябва да се прекрати незабавно и да се започне симптоматично лечение.

### Жълт кантарион

Едновременната употреба на СИОПС и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика повишаване честотата на нежелани лекарствени реакции. (вж. точка 4.5).

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

Симптомите на отнемане при спиране на лечението са често срещани, особено в случаите на внезапно прекъсване (вж. точка 4.8). При клиничните проучвания нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прекъсване на лечението са регистрирани приблизително при 25% от пациентите, лекувани с есциталограм и при 15% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от поява на симптоми на отнемане би могъл да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечение, както и темпото на редуциране на дозата. Замайност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за удар от електрически ток), смущения на съня (включително безсъние и прекомерно сънуване), ажитираност или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и визуални разстройства са най-често докладваните реакции. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но въпреки това при някои пациенти те биха могли да бъдат тежки по характер.

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



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

#### Коронарна болест

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

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

#### **Фармакодинамични взаимодействия**

##### Противопоказани комбинации:

##### *Необратими неселективни МАО инхибитори*

Има съобщения за сериозни реакции при пациенти, приемали СИОПС в комбинация с неселективен, необратим моноаминооксидазен инхибитор (МАО-инхибитор), както и при пациенти наскоро прекратили приема на СИОПС и започнали лечение с такива МАО-инхибитори (вж. точка 4.3). В някои от случаите пациентът е развил серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

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

##### *Обратим, селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)*

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

##### *Обратим, неселективен МАО-А инхибитор (линезолид)*

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

##### Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба:

##### *Необратим, селективен МАО-В инхибитор (сележилин)*

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



#### *Серотонинергични лекарствени продукти:*

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

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

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

#### *Литий, триптофан*

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

#### *Жълт кантарион*

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

#### *Хеморагии*

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

#### *Алкохол*

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

### **Фармакокинетични взаимодействия**

#### Повлияване на фармакокинетиката на есциталопрам от други лекарствени продукти

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

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

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





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

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

Едновременното приложение с дезипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно увеличаване на плазмените концентрации на тези два CYP2D6 субстрата.

*In vitro* проучвания също така показват, че есциталопрам може да предизвика слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Съществуват недостатъчно данни за прилагането на есциталопрам при бременни жени. При проучвания за репродуктивна токсичност у плъхове, проведени с есциталопрам, са наблюдавани ембрио-фето-токсични ефекти, но не и повишена честота на малформации (вж. точка 5.3).

Cipralex не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо и само след внимателна преценка за съотношението риск/полза.

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

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

##### Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в женското мляко. Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечението.



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

Въпреки че есциталопрам е показал, че не уврежда интелекта или психомоториката, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне преценката или уменията. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за потенциален риск от повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, известни за СИОПС и също така докладвани за есциталопрам от плацебо-контролирани клинични проучвания или като спонтанни пост-маркетингови събития са изброени по-долу по система орган клас и честота.

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

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

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция	
Нарушения на ендокринната система					Неадекватна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, увеличен апетит			Хипонатриемия
Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, абнормно сънуване Жени и мъже: намалено либидо жени: аноргазмия	Бруксизъм, агитираност, нервност, панически пристъп, обърканост	Агресия, деперсонализация, халюцинации	Мания, суицидни мисли, суицидно поведение <sup>1</sup>
Нарушения на нервната система		Инсомния, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор	Вкусови нарушения, разстройство на съня, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателно разстройство, конвулсии
Нарушения на очите			Мидриаза, визуални нарушения		



Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	
Съдови нарушения					Ортостатична хипотензия
Респираторни и гръдни и медиастинални нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, запек, повръщане, сухота в устата	Стомашно-чревни хеморагии (включително ректална хеморагия)		
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Увеличено потене	Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус		Екхимоза, ангиоедеми
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Мъже: еякулационни нарушения, импотентност	Жени: метрорагия, менорагия		Галакторея Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, пирексия	Едем		
Изследвания		Увеличено тегло	Намалено тегло		Абнормни стойности от функционално изследване на черния дроб

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

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



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

#### Симптоми на отнемане при спиране на лечението

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

### **4.9 Предозиране**

#### Токсичност

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

#### Симптоми

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

#### Лечение

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

## **5. ФАРАМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**



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

#### Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-ХТ) с висок афинитет към първичното място за свързване. С 1000 пъти по-нисък афинитет той също се свързва с алостеричното място за свързване на серотониновия транспортер.. Есциталопрам няма или притежава слаб афинитет спрямо редица рецептори включително 5-ХТ<sub>1A</sub>, 5-ХТ<sub>2</sub>, ДА Д<sub>1</sub> и ДА Д<sub>2</sub> рецептори,  $\alpha_1$  -,  $\alpha_2$  - и  $\beta$ -адренорецепторите, хистаминовите Н<sub>1</sub> рецептори, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиоидните рецептори.

Инхибирането на обратното поемане на 5-ХТ е единственият механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клинични ефекти на есциталопрам.

#### Клинична ефективност

##### *Голям депресивен епизод*

Установено е, че есциталопрам е ефективен при лечение на голям депресивен епизод в острата фаза в три от четири двойно-слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8-седмични) проучвания. В дългосрочно проучване за предотвратяване на рецидив 274 пациенти, които са отговорили на лечението по време на началната 8-седмична фаза на лечение в условията на отворен опит с есциталопрам 10 или 20 mg/ден, са случайно подбрани да продължат терапията със същата доза есциталопрам или с плацебо за период до 36 седмици. В това проучване при пациентите, продължили да получават есциталопрам, се установява значимо по-дълъг интервал от време преди настъпване на рецидив през следващите 36 седмици спрямо тези, получавали плацебо.

##### *Социално тревожно разстройство*

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

##### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

В обобщените данни от три проучвания със сходен дизайн, включващи 421 пациента, приемали есциталопрам и 419 пациента, приемали плацебо, на терапията са отговорили съответно 47.5% и 28.9%, а 37.1% и 20.8% съответно са достигнали ремисия. Постоянен ефект е бил наблюдаван от седмица 1.

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



### Обсесивно-компулсивно разстройство

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

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

Cipralex таблетка, диспергираща се в устата дава възможност на пациентите да приемат своето лекарство без да е необходимо да преглъщат таблетка.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

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

### Разпределение

Обемът на разпределение ( $V_{d,\beta}/F$ ) след перорално приложение е около 12 до 26 L/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и неговите метаболити.

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Елиминационният полуживот ( $t_{1/2,\beta}$ ) след многократно дозиране е около 30 часа и пероралният плазмен клирънс ( $Cl_{oral}$ ) е около 0.6 L/min. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Счита се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират както през черния дроб така и чрез бъбреците, като основната част от дозата се отделя под формата на метаболити с урината.

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

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



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

#### Намалена чернодробна функция

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

#### Намалена бъбречна функция

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

#### Полиморфизъм

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

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

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

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

При провеждане на лечение за по-дълги периоди с есциталопрам и циталопрам е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани като бял дроб.



епидидим и черен дроб на плъхове. Находките за епидидим и черен дроб са наблюдавани при излагане сходно с това у човек. Ефектът е обратим след прекратяване на лечението. При животни е наблюдавано натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при употребата на редица катионни амфифилни медикаменти. Не е известно дали този феномен се наблюдава и при хора.

В еволюционното проучване за токсичност при плъхове са намерени ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и обратимо забавяне на осификацията) при излагане в условия на AUC надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба. Не е наблюдавана повишена честота на малформации. Пре- и постнатално проучване е показало намалена преживяемост през лактационния период при излагане в условия на AUC надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Манитол  
Микрокристална целулоза  
Натриева кроскармелоза  
Калиев ацесулфам  
Неохесперидин дихидрохалкон  
Аромат, ментов прах  
Аромат, грейпфрут прах  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца

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

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Бяла полиетиленова банка за таблетки (HDPE) с полипропенова капачка; 100 таблетки, диспергиращи се в устата.

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

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





**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Lundbeck Export A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Copenhagen-Valby  
Дания

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

5 mg:  
10 mg:  
20 mg:

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

ДД/ММ/ГГГГ

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:**

ММ/ГГГГ

