

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020663
Разрешение № B6/M77p-59253
16-06-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИПРАЛЕКС 10 mg филмирани таблетки
CIPRALEX 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg: всяка таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (escitalopram) (под формата на оксалат) (as oxalate)

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ЦИПРАЛЕКС 10 mg: Овална, бяла, с делителна черта филмирана таблетка с обозначение "E" и "L" от двете страни на делителната черта от едната страна на таблетката.

Таблетките от 10 mg могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на голям депресивен епизод.

Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Лечение на obsесивно-компулсивно разстройство

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Безопасността в дневни дози над 20 mg не е установена.

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 постигне 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)

Началната доза е 5 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно. (вж. точка 5.2).

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

Педиатрична популация

Ципралекс 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 (CLCR 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 метаболизатори на CYP2C19

При пациенти, за които е известно, че са слаби метаболизатори 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 последствие лекарят би могъл да продължи намаляването на дозата, но по-постепенно.

Начин на приложение

Ципралекс се приема като еднократна дневна доза и може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Едновременно 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 (например моклобемид) или обратимия неселективен MAO-инхибитор линезолид е противопоказано поради риск от отключване на серотонинов синдром (вж. точка 4.5)

Есциталопрам е противопоказан при пациенти с известно удължаване на QT- интервала или синдром на вроден удължен QT- интервал.

Противопоказано е едновременното приложение на есциталопрам с други лекарствени продукти, за които е известно, че могат да удължават QT-интервала. (вж. точка 4.5.)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следните специални предупреждения и предпазни мерки се отнасят до терапевтичния клас SSRI (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина).

Педиатрична популация

Ципралекс не трябва да бъде използван при лечението на педиатричната популация. 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. SSRI трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия да бъдат внимателно проследявани. Приемът на SSRI следва да се прекрати, ако припадъците зачестяват.

Мания

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

Диабет

При пациенти страдащи от диабет, лечението със SSRI 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 Ципралекс 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 SSRI/SNRI 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 SSRI 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 пурпури при употребата на SSRI. SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. таблица 4.6 и 4.8).



Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат SSRI 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 трициклически 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 SSRI и ЕКТ е ограничен, поради което се препоръчва повишено внимание.

Серотонинов синдром

Препоръчително е повишено внимание при едновременно приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които имат серотонинергични ефекти като триптани (включително суматриптан), опиоиди (включително трамадол), и триптофан.

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

Жълт кантарион

Едновременната употреба на SSRI и растителни 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 есциталопрам и при 15% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от поява на симптоми на отнемане би могъл да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечение, както и темпото на редуциране на дозата. 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 обикновено 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).

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

Коронарна болест

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



Удължаване на QT интервала

Установено е, че есциталопрам причинява дозо-зависимо удължаване на QT- интервала. По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на удължаване на QT- интервала и камерни аритмии, включително Torsade de Pointes, предимно при пациенти от женски пол, страдащи от хипокалиемия или с предшестващо удължаване на QT интервала или други сърдечни заболявания (вж точки 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1)

Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сигнификантна брадикардия или при пациенти с пресен инфаркт на миокарда или декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагниемия увеличават риска за злокачествени аритмии и трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с есциталопрам.

Ако пациенти със стабилно сърдечно заболяване се лекуват, преглед с ЕКГ следва да се направи преди започване на лечението.

Ако се появят признаци на сърдечна аритмия по време на лечението с есциталопрам, лечението трябва да бъде прекратено и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

SSRI, включително есциталопрам могат да окажат влияние върху размера на зеницата, водещо до мидриаза. Този мидриатичен ефект има потенциал да стеснява очния ъгъл, което води до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти.

Следователно, есциталопрам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома, или анамнеза за глаукома.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказани комбинации:

Необратими неселективни MAO инхибитори

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

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

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 такава комбинация е доказано нужна, тя трябва да се започне при най-ниската препоръчвана доза и при засилено клинично наблюдение.

Обратим, неселективен MAO-A инхибитор (линезолид)

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



Необратим, селективен МАО В инхибитор (селегилин)

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

Удължаване на QT интервала

Не са провеждани фармакокинетични и фармакодинамични проучвания на есциталопрам, в комбинация с други лекарствени продукти, които удължават QT интервала. Натрупващ се ефект на есциталопрам и тези лекарствени продукти не могат да бъдат изключени. Поради това, противопоказно е едновременното приложение на есциталопрам с други лекарствени продукти, за които е известно, че могат да удължават QT интервала, като клас IA и III антиаритмични лекарствени продукти, антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, пимозид, халоперидол), трициклически антидепресанти, някои антимикробни лекарствени продукти (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, лекарствени продукти за лечение на малария, в частност халофантрин) и някои антихистаминови лекарствени продукти (астемизол, хидроксизин, мизоластин).

Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба:

Серотонинергични лекарствени продукти:

Едновременната употреба със серотонинергични лекарствени продукти напр. опиоиди (включително трамадол), и триптани (включително суматриптан) може да предизвика серотонинов синдром (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг

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

Литий, триптофан

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

Жълт кантарион

Едновременната употреба на SSRI и растителни 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). Едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства може да увеличи тенденцията за кървене.

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.

Лекарствени продукти, предизвикващи хипокалиемия/хипомагнезиемия

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба с лекарствени продукти, индуциращи хипокалиемия/хипомагнезиемия, тъй като тези състояния повишават риска от злокачествени аритмии (вж. точка 4.4).



Фармакокинетични взаимодействия

Повлияване на фармакокинетиката на есциталопрам от други лекарствени продукти

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

Едновременното приложение на есциталопрам с омепразол 30 mg еднократно дневно (инхибитор на CYP2C19) 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. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на есциталопрам в комбинация с циметидин. Коригиране на дозата може да бъде оправдано.

Следователно, изисква се повишено внимание при едновременна употреба с CYP2C19 инхибитори (например омепразол, езомепразол, флуконазол, флувоксамин, лансопразол, 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, пропafenон и метопролол (когато се използват при сърдечна недостатъчност), или някои въздействащи на ЦНС лекарствени продукти, метаболизиращи се главно чрез CYP2D6, напр. антидепресанти като дезипрамин, кломипрамин и нортритилин 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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Съществуват недостатъчно данни за прилагането на есциталопрам при бременни жени.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ципралекс 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 Ципралекс 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 SSRI/SNRI 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 (2-24 часа) след раждането.



Въз основа на данни от епидемиологични проучвания се счита, че употребата на SSRI по време на бременност, особено при късна бременност, би могла да доведе до увеличен риск от персистираща белодробна хипертония при новородените (PPHN). Наблюдаваният риск е бил приблизително 5 случая на 1 000 бременности. В общата популация се наблюдават 1 до 2 случая на PPHN на 1 000 бременности.

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

Кърмене

Очаква се есциталопрам да се екскретира в женското мляко.

Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Фертилитет

Данните при животни са показали, че есциталопрам може да повлияе качеството на спермата (вж. точка 5.3).

Съобщения при хора с някои SSRI показват, че ефектът върху качеството на спермата е обратим. До този момент не е наблюдавано влияние върху фертилитета при хора.

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.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, известни за SSRI 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 ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$), или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелан ефект
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 антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, увеличен апетит, увеличено тегло
	Нечести	Намалено тегло
	С неизвестна честота	Хипонатриемия, анорексия ¹
Психични нарушения	Чести	Тревожност, безпокойство, абнормни сънища, намалено либидо Жени: аноргазмия
	Нечести	Бруксизъм, ажитираност, неспокойство, панически пристъпи, обрив



	Редки	Агресия, деперсонализация, халюцинации
	С неизвестна честота	Мания, суицидни мисли, суицидно поведение ²
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Инсомния, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор
	Нечести	Вкусови нарушения, разстройство на съня, синкоп
	Редки	Серотонинов синдром
	С неизвестна честота	Дискинезия, двигателно разстройство, конвулсии, психомоторна възбуда/акатизия ¹
Нарушения на очите	Нечести	Мидриаза, визуални нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия
	Редки	Брадикардия
	С неизвестна честота	Удължен QT интервал на ЕКГ, Камерна аритмия, включително Torsade de Pointes
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 хеморагии (включително ректална хеморагия)
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, отклонения в чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Увеличено потене
	Нечести	Уртикария, алоpecia, обрив, пруритус
	С неизвестна честота	Екхимоза, ангиоедем
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: еякулационни нарушения, импотентност
	Нечести	Жени: метрорагия, менорагия
	С неизвестна честота	Галакторея
		Мъже: приапизъм Жени: послеродово кръвотечение ³
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Едем

¹ Тази събития са докладвани за терапевтичния клас на SSRI.

² Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечение с есциталопрам или скоро след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

³ Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).



Удължаване на QT интервала

По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на удължаване на QT интервала и камерни аритмии, включително Torsade de Pointes, предимно при пациенти от женски пол, страдащи от хипокалиемия или с предшестващо удължаване на QT интервала или други сърдечни заболявания (вж. т. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1)

Ефекти на класа

Епидемиологични проучвания, провеждани главно при пациенти на петдесетгодишна възраст или по-възрастни, показват увеличен риск от костни фрактури при пациенти, приемащи SSRI и трициклически антидепресанти (TCA). Механизмите, водещи до този риск са неизвестни.

Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Прекъсването на SSRI/SNRI (особено, когато то е рязко) обичайно води до симптоми на отнемане. Замайност, 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).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

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).

Управление

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.

Препоръчително е ЕКГ в случай на предозиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност/брадиаритмии, при пациенти приемащи едновременно лекарства, които удължават QT интервала или при пациенти с промени в метаболизма, напр. чернодробно увреждане.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина

АТС-код: N 06 AB 10

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5 ХТ) 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 ХТ1А, 5 ХТ2, ДА Д1 и ДА Д2 рецептори, $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - и β -адренорецепторите, хистаминовите Н1 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.

Фармакодинамични ефекти

В едно двойно слъпо, плацебо контролирано проучване с ЕКТ при здрави индивиди, промяната в изходното ниво на QTc (Fredericia корекция) е била 4,3 ms 90% CI: 2.2, 6.4) при доза 10 mg дневно и 10,7 ms (90% CI: 8.6, 12.8) при над определената терапевтична доза 30 mg дневно (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

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-слъпи, 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/дневно 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/дневно 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/дневно есциталопрам при пациенти, които са реагирали на есциталопрам през 16-седмично открито проучване и които са продължили участието си в 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване.

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 медира 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.

Линейност

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).

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh класификация, групи A и B), 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).

Нарушена бъбречна функция

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



Полиморфизъм

Установено е, че слаби 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.

Данните при животни показват, че циталопрам предизвиква намаляване на индекса на фертилност и индекса на забременяване, намаляване на броя на имплантираните зародиши и промени в спермата при експозиция, значително надвишаваща експозицията при хора. Липсват данни при животни за есциталопрам, свързани с тези находки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Микrokристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Талк
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат



Обвивка:
Хипромелоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (Е 171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери (прозрачни): PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери в картонена опаковка – 14, 28, 56, 98 таблетки; единични дози – 49x1, 56x1, 98x1, 100x1, 500x1 таблетки

Блистери (бели): PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери в картонена опаковка – 14, 20, 28, 50, 100, 200 таблетки

Опаковки за таблетки от полиетилен с висока плътност: 100, 200 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lundbeck Export A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20020663

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

Дата на първо разрешаване: 01.08.2002
Дата на последно подновяване: 25.05.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2022

