

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CIPRALEX 5 mg филмирани таблетки.
CIPRALEX 10 mg филмирани таблетки.
CIPRALEX 15 mg филмирани таблетки.
CIPRALEX 20 mg филмирани таблетки.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Cipralex 5 mg: всяка таблетка съдържа 5 mg escitalopram (като оксалат).
Cipralex 10 mg: всяка таблетка съдържа 10 mg escitalopram (като оксалат).
Cipralex 15 mg: всяка таблетка съдържа 15 mg escitalopram (като оксалат).
Cipralex 20 mg: всяка таблетка съдържа 20 mg escitalopram (като оксалат).

Помощни вещества, виж раздел 6.1 Списък на помощните вещества

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Cipralex 5 mg: Кръгла, бяла филмирана таблетка с обозначение "ЕК" от едната страна.
Cipralex 10 mg: Овална, бяла, с делителна черта, филмирана таблетка с обозначение "EL" от едната страна.
Cipralex 15 mg: Овална, бяла, с делителна черта, филмирана таблетка с обозначение "EM" от едната страна.
Cipralex 20 mg: Овална, бяла, с делителна черта, филмирана таблетка с обозначение "EN" от едната страна.

4. КЛИНИЧНА ИНФОРМАЦИЯ

4.1 Терапевтични индикации

Лечение на голям депресивен епизод.
Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.
Лечение на синдром на социална тревожност (социална фобия).
Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността в дневни дози над 20 mg не е установена.

Ципралекс се прилага като еднократна дневна доза и може да се приема без оглед приема на храна.

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 консолидиране 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.

Синдром на социална тревожност

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.

Синдромът на социална тревожност е заболяване с хронично протичане и се препоръчва лечение в продължение на 12 седмици за консолидиране на резултата. Дългосрочно лечение на отговорили на терапията е проучвано 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.

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

Мястото на това лечение в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е било 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.

Дългосрочно лечение на отговорили на терапията е проучвано в продължение поне на 6 месеца при пациенти приемащи 20 mg/ден. Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали. (Виж раздел 5.1. Фармакодинамични свойства).

Старческа възраст (> 65 години)

Да се има предвид начално лечение с половината от обичайно препоръчваната доза и по-ниска максимална доза (Виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

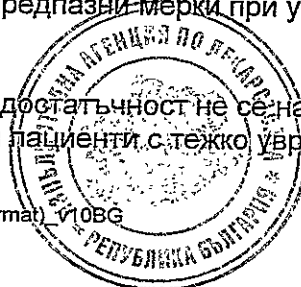
Ефективността на Cipralex при синдрома на социална тревожност не е проучена при пациенти в старческа възраст.

Деца и юноши (< 18 години)

Ципралекс не трябва да се използва при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години, виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

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 мл/мин) (Виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

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 (Виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

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. (Виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

Прекратяване на лечението

При прекратяване на лечението с Ципралекс, дозата следва да бъде постепенно намалявана в продължение на една до две седмици с цел избягване на възможни реакции на отнемане. (Виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към escitalopram или към коя да е от съставките.

Едновременно лечение с неселективни, необратими инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори) (Виж раздел 4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия)

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

Ципралекс не трябва да бъде използван при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години. Суицидно насочено 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 поведенческо 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 (Виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Припадъци

Приемът на лекарствения продукт следва да се прекрати при всеки пациент, който развива припадъци. 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 манийна 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/суицидна нагласа

Депресията се свързва с увеличен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство. Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны до настъпване на такова подобрение. При всички антидепресивни терапии общият клиничен опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните етапи на възстановяване. Други психиатрични състояния, за които escitalopram се предписва, също могат да се свържат с увеличен риск от суицидно поведение. В допълнение тези състояния могат да се окажат ко-морбидни с голям депресивен епизод. Следователно е необходимо същите предпазни мерки, съблюдавани при лечение на пациенти с голям депресивен епизод, да бъдат спазвани и при лечение на пациенти с други психиатрични разстройства. Пациенти с история на суицидно поведение или мисли, или такива, демонстриращи значима степен на суицидна нагласа преди началото на лечението, са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или суицидни опити и затова по време на лечението трябва да бъдат внимателно проследявани.

Няма достатъчно данни, касаещи риска от суицидно свързано поведение при лечението на пациенти, неупотребявали медикаменти, но може да се наложи внимателно мониториране.

Пациентите (и хората, които ги обгрижват) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от мониториране за поява на суицидни нагласи/поведение или мисли за самонараняване, както и от незабавната нужда от медицинска консултация, ако тези симптоми се появят.

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 успоредна употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, за които е известно, че нарушават тромбоцитните функции (напр. атипични невротептици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти със склонности към кръвене.

ЕКТ (Електроконвулсивна терапия)

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



Обратими, селективни MAO-A инхибитори

Комбинирането на escitalopram с MAO-A инхибитори обикновено не се препоръчва поради риск от отключване на серотонинов синдром (виж раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Успоредно лечение с неселективни, необратими MAO инхибитори виж раздел 4.5 - Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Серотонинов синдром

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

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, използващи СИОПС 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 СИОПС и серотонинергичния лекарствен продукт, трябва да се прекрати незабавно и да се започне симптоматично лечение.

Жълт кантарион

Едновременната употреба на СИОПС и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика повишаване честотата на нежелани реакции. (Виж раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Реакции на отнемане

При прекратяване на терапията с Ципралекс, дозата следва да се намалява постепенно в продължение на една или две седмици с цел да се избегнат възможни реакции на отнемане (Виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Коронарна болест

Поради ограничен клиничен опит, се препоръчва повишено внимание при пациенти с коронарна болест на сърцето (Виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказани комбинации:

Неселективни MAO инхибитори

Има съобщения за сериозни реакции при пациенти, приемали СИОПС в комбинация с неселективен моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор) както и при пациенти наскоро прекратили приема на СИОПС и започнали лечение с MAO-инхибитори (виж раздел 4.3 Противопоказания). В някои от случаите пациентът е развил серотонинов синдром (Виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Escitalopram е противопоказан в комбинация с неселективни MAO-инхибитори. Лечението с escitalopram следва да започне 14 дни след прекратяване приема на необратими MAO-инхибитори и поне един ден след прекратяване приема на обратимия MAO-инхибитор (RIMA), moclobemide. Лечение с неселективни MAO-инхибитори може да започне 7 дни след прекратяване приема на escitalopram.

Комбинации, които не са препоръчителни:

Обратим, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риска от серотонинов синдром, комбинирането на escitalopram с MAO-A инхибитор не е препоръчително (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни



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

Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба:

Selegiline:

При комбиниране със selegiline (необратим MAO-B инхибитор), се изисква повишено внимание поради риска от развитие на серотонинов синдром. Безопасно е бил прилаган selegiline в доза до 10 mg/ден едновременно с рацемичен citalopram.

Серотонинергични лекарствени продукти:

Едновременната употреба със серотонинергични лекарствени продукти (напр. tramadol, sumatriptan 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, тioxантени и бутирофенони), mefloquin, bupropion и tramadol).

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 препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да предизвика по-висока честота на нежелани реакции (Виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Хеморагии

При комбиниране на escitalopram с перорални антикоагуланти може да настъпи промяна в антикоагулантния ефект. На пациентите, получаващи антикоагулантно лечение, трябва внимателно да се мониторира коагулационния статус при започване или спиране на escitalopram (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Алкохол

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

Фармакокинетични взаимодействия

Повлияване на фармакокинетиката на escitalopram от други лекарствени продукти

Метаболизмът на escitalopram се медира основно от CYP2C19. CYP3A4 и CYP2D6 могат също да имат отношение към метаболизма на escitalopram, но в по-малка степен.

Метаболизмът на основния метаболит S-DCT (деметилян escitalopram) изглежда частично се катализира от CYP2D6.

Едновременното приложение на escitalopram с omeprazole 30 mg еднократно дневно (инхибитор на CYP2C19) е довело до умерено (приблизително 50%) увеличение на плазмените концентрации на escitalopram.

Едновременното приложение на escitalopram със cimetidine 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен инхибитор) е довело до умерено (приблизително 20%) увеличение на плазмените концентрации на escitalopram.



Следователно, изисква се повишено внимание при едновременна употреба с CYP2C19 инхибитори (например omeprazole, esomeprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) или cimetidine. Въз основа на мониторирането на страничните ефекти при едновременно лечение може да се наложи намаление на дозата escitalopram.

Ефект на escitalopram върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Escitalopram е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се повишено внимание при едновременното използване на escitalopram с други лекарствени продукти, които се метаболизира от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс, напр. flecainide, propafenone и metoprolol (когато се използват при сърдечна недостатъчност), или някои въздействащи на ЦНС лекарствени продукти, метаболизиращи се главно чрез CYP2D6, напр. антидепресанти като desipramine, clomipramine и nortriptyline или антипсихотици като risperidone, thioridazine и haloperidol. Може да се наложи корекция на дозата.

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

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Клиничните данни за escitalopram по време на бременност са ограничени.

При проучвания за репродуктивна токсичност у плъхове, проведени с escitalopram, са наблюдавани ембрио-фето-токсични ефекти, но не и повишена честота на малформации (Виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност). Cipralex следва да не се използва по време на бременност, освен ако е напълно необходимо и само след внимателна преценка за съотношението риск/полза.

Употребата на СИОПС през третия триместър може да доведе до състояние на отнемане, включително невро-поведенчески нарушения у новороденото. Следните ефекти са били докладвани при новородени, когато СИОПС са били прилагани при бременни жени преди раждането: раздразнителност, тремор, хипертония, увеличен мускулен тонус, постоянен плач, затруднено сучене или заспиване. Те могат да означават или наличие на серотонинергични ефекти, или синдром на отнемане. В случай, че майката е употребявала escitalopram по време на късна бременност, новороденото трябва да бъде наблюдавано. В случай, че СИОПС са били използвани по време на бременността, в никакъв случай не трябва да бъдат спирани внезапно.

Кърмене

Очаква се escitalopram 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 escitalopram 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 реакции

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



След продължително прилагане, рязкото прекратяване приема на СИОПС може да доведе до реакции на отнемане при някои пациенти. Независимо че реакции на отнемане могат да се появят при прекратяване на лечението със СИОПС, наличните предклинични и клинични данни не предполагат СИОПС да предизвикват зависимост.

Симптомите на отнемане (замаяност, главоболие и гадене) са били наблюдавани при някои пациенти след рязкото прекъсване на лечението с escitalopram. Повечето симптоми са леки и самоограничаващи се. За да се избегнат реакциите на отнемане при прекратяване на лечението се препоръчва постепенно намаляване на дозата в рамките на 1-2 седмици.

Следните нежелани реакции са наблюдавани по-често при escitalopram отколкото при плацебо в двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Посочените честоти не са плацебо-коригирани.

Метаболитни нарушения и такива на храненето	Чести (>1/100, <1/10)	намален апетит
Психиатрични разстройства	Чести (>1/100, <1/10)	Жени и мъже: понижено либидо, жени: аноргазмия
Разстройства на нервна система	Чести (>1/100, <1/10)	инсомния, сомнолентност, замаяност
	Нечести (>1/1000, <1/100)	вкусови смущения, нарушения на съня
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Чести (>1/100, <1/10)	синузит, прозяване
Гастроинтестинални разстройства	Много чести (>1/10)	гадене
	Чести (>1/100, <1/10)	диария, запек
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Чести (>1/100, <1/10)	увеличено потене
Заболявания на половата система и гърдите	Чести (>1/100, <1/10)	мъже: еякулационни нарушения, импотентност
Общи нарушения	Чести (>1/100, <1/10)	умора, пирексия

Следните нежелани реакции се отнасят до терапевтичния клас СИОПС:

Метаболитни нарушения и разстройства на храненето	хипонатриемия, неадекватна секреция на АДХ.
Психични разстройства	Халюцинации, мания, обърканост, ажитация, тревожност, деперсонализация, панически пристъпи, нервност
Разстройства на нервната система	Припадъци, тремор, двигателни разстройства, серотонинов синдром
Очни разстройства	Зрителни смущения
Съдови нарушения	Ортостатична хипотензия
Гастроинтестинални нарушения	Гадене, повръщане, сухота в устата, диария, анорексия
Хепатобилиарни разстройства	абнормни тестове на чернодробните функции
Разстройства, свързани с кожата и кожните придатъци	обриви, екхимози, пруритус, ангиоедема, изпотяване
Разстройства на мускулно-скелетната	артралгия, миалгия

система и съединителната тъкан	
Бъбречни и уринарни разстройства	Ретенция на урината
Разстройства на репродуктивната система и млечните жлези	Галакторея, сексуални дисфункции включително импотентност, еякулационни нарушения, аноргазмия.
Общи разстройства и разстройства, свързани с мястото на приложение	Инсомния, замаяност, умора, сънливост, анафилактични реакции

4.9 Предозиране

Токсичност

Клиничните данни за предозиране на escitalopram са ограничени. Все пак има наблюдения, че дози от 190 mg escitalopram са били приемани без да се съобщава за появата на сериозни симптоми.

Симптоми

Симптоми на предозиране с рацемичен citalopram (>600 mg): замаяност, тремор, ажитация, сомнолентност, безсъзнание, припадъци, тахикардия, промени в ЕКГ с ST-T промени, разширяване на QRS комплекса, удължаване на QT интервала, аритмии, потискане на дишането, повръщане, рабдомиолиза, метаболитна ацидоза, хипокалиемия. Очакват се подобни симптоми при предозиране с escitalopram.

Лечение

Няма специфичен антидот. Да се възстанови и поддържа дихателен път, да се осигури адекватно кислородно снабдяване и респираторна функция. Трябва да се направи стомашна промивка при първа възможност след перорално поемане. Да се прецени необходимостта от използване на активен въглен. Успоредно с общите симптоматични поддържащи мерки, се препоръчва и мониториране на сърдечните и витални признаци.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина
АТС-код: N 06 AB10

Механизъм на действие

Escitalopram е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-ХТ). Инхибирането на обратното поемане на 5-ХТ е единственият механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клинични ефекти на escitalopram.

Escitalopram няма или притежава слаб афинитет спрямо редица рецептори включително 5-ХТ_{1A}, 5-ХТ₂, ДА Д₁ и ДА Д₂ рецептори, α₁-, α₂- и β адренорецепторите, хистаминовите Н₁ рецептори, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиоидните рецептори.

Клинична ефективност

Голям депресивен епизод

Установено е, че escitalopram 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, отговорили на лечението по време на начална 8-седмична фаза на лечение в условията на отворен опит с escitalopram 10 или 20 mg/ден, са били рандомизирани да продължат терапията със същата доза escitalopram или с плацебо за период до 36 седмици. В това проучване при пациентите, продължили да получават escitalopram, се установява значимо по-дълъг интервал от време до настъпване на рецидив през следващите 36 седмици спрямо тези, получавали плацебо.

Синдром на социална тревожност

Escitalopram е показал ефективност както при три краткосрочни (12-седмични) проучвания, така и при 6-месечно проучване с реагирани на лечението пациенти за предотвратяване на рецидив на синдром на социална тревожност. Установена е ефективността на 5, 10 и 20 mg escitalopram при 24-седмично проучване за определяне на дозата.

Генерализирано тревожно разстройство

Escitalopram 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 escitalopram 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 escitalopram 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Обемът на разпределение ($V_{d,B}/F$) след перорална употреба е около 12 до 26 L/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за escitalopram и неговите метаболити.

Биотрансформация

Escitalopram се метаболизира в черния дроб до деметилирани и дидеметилирани 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 дидеметилирани метаболити са обикновено 28-31% и <5% съответно от концентрацията на escitalopram. Биотрансформацията на escitalopram до деметилирания метаболит се медуира предимно от CYP2C19, докато известен принос за това могат да имат и CYP3A4 и CYP2D6.

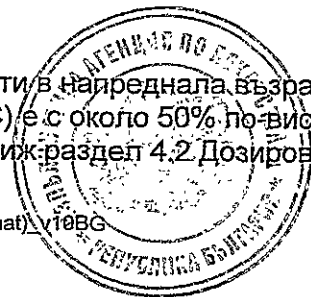
Елиминиране

Полуживотът на елиминиране ($t_{1/2,B}$) 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 escitalopram 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.

Има линейна фармакокинетика. Стабилни плазмени нива се достигат за около 1 седмица. Средните стабилни плазмени концентрации от 50 pmol/L (средно от 20 до 125 pmol/L) се достигат при дневна доза от 10 mg.

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

Escitalopram изглежда се елиминира по-бавно при пациенти в напреднала възраст в сравнение с млади индивиди. Системното излагане (AUC) е с около 50% по-високо при възрастни в сравнение със здрави млади доброволци. (Виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).



Намалена чернодробна функция

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh класификация, групи А и В), полу-животът на escitalopram е бил приблизително два пъти по-дълъг, а експонацията с около 60% по-висока, отколкото при субекти с нормална чернодробна функция (Виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение)

Намалена бъбречна функция

При рацемичния citalopram се наблюдават по-дълъг полу-живот и минимално увеличение на експонацията при пациенти с намалена бъбречна функция. (CLcr 10-53 ml/min). Плазмените концентрации на метаболитите не са проучвани, но могат да бъдат повишени (Виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Полиморфизъм

Установено е, че слаби метаболизатори по отношение на CYP2C19 имат два пъти по-високи плазмени концентрации на escitalopram отколкото мощните метаболизатори. Не е наблюдавана значима промяна в експонацията при слаби метаболизатори по отношение на CYP2D6 (Виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При сравнителни токсикологични проучвания с плъхове, escitalopram и citalopram 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 escitalopram е била само 3 до 4 пъти по-висока от излагането, достигнато при клинично използване. За citalopram 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 citalopram и опитът от клинични проучвания с escitalopram не показва, че тези находки имат някаква клинична връзка.

При провеждане на лечение за по-дълги периоди с escitalopram и citalopram е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани като бял дроб, епидидими и черен дроб на плъхове. Находките за епидидими 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

Сърцевина на таблетката:

Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Talc
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Обвивка:

Hypromellose
Macrogol 400
Titanium dioxide (E 171).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки за съхранение

Няма специални предпазни мерки за съхранение.

6.5 Описание и съдържание на опаковката

Блистери: Прозрачни; PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери в картонена опаковка от 28 таблетки.

Блистери: Бели; PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери в картонена опаковка от 28 таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат на пазара.

6.6 Инструкции за употреба

Няма специални изисквания

7. Притежател на разрешението за употреба

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

7.1 Представителство

Lundbeck Export A/S
Търговско представителство
ЕКСПО 2000
Бул. "Н. Вапцаров" №55
1407 София



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

5 mg: 20020662/01.08.2002

10 mg: 20020663/01.08.2002

15 mg: 20020664/01.08.2002

20 mg: 20020665/01.08.2002

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

01.08.2002

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

2005 10 06

