

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛЕНУКСИН 10 mg филмирани таблетки

LINUXIN 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ЛЕНУКСИН 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 0,53 mg лактоза моногидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

JAL 3507 25.01.2016г.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ЛЕНУКСИН 10 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от едната страна и релефно обозначение "N54" от другата страна, с диаметър: около 7 mm. Дебелина: 3.1-3.6 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на голям депресивен епизод.

Лечение на паническо разстройство със или без агорафобия.

Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Лечение на обсесивно-компултивно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Безопасността на дневни дози над 20 mg не е установена.

Голям депресивен епизод

Обичайната доза е 10 mg един път 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 антидепресивен ефект. След овладяване на симптомите се налага лечение в продължение на поне 6 месеца за стабилизиране на постигнатия терапевтичен резултат.

Паническо разстройство със или без агорафобия

През първата седмица се препоръчва начална доза от 5 mg преди дозата да бъде увеличена до 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 поне 6 месеца.

Социално тревожно разстройство



Обичайната доза е 10 mg един път дневно. Обикновено са необходими 2-4 седмици, за да се постигне облекчаване на симптомите. Дозата в последствие може да бъде 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 значимо смущава 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

Началната дозировка е 10 mg един път дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 20 mg дневно.

Отговорът на дългосрочно 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-компултивно разстройство

Началната дозировка е 10 mg един път дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да бъде увеличена максимално до 20 mg дневно.

Тъй като ОКР е хронично заболяване, лечението на пациентите трябва да продължи достатъчно време до изчезване на симптомите.

Ползите от лечението и дозата трябва да бъдат преоценявани на постоянни интервали. (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст (>65-годишна възраст)

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

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

Педиатрична популация

Есциталопрам не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст (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 на лечението при пациенти с лека или 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 на лечението. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор, дозата може да бъде увеличена до 10 mg дневно (вж. точка 5.2).



Симптоми наблюдавани при спиране на лечението

Трябва да се избягва рязко спиране на лечението. При прекратяване на лечението с есциталопрам, дозата следва да бъде постепенно намалявана в продължение на поне една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). В случай на възникване на неприемливи симптоми след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението, може да се обмисли възстановяване на приема на преди това предписаната доза. В последствие, лекарят може да продължи намаляването на дозата, но по-постепенно.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

Едновременното лечение с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) е противопоказано поради риск от серотонинов синдром с възбуда, трепер, хипертермия и др. (вж. точка 4.5).

Комбинирането на есциталопрам с обратими МАО-А инхибитори (напр. моклобемид) или обратимия неселективен МАО-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.

Есциталопрам е противопоказан за употреба заедно с лекарствени продукти, за които е известно, че 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 СИОПС (Селективни Инхибитори на Обратното Поемане на Серотонина) - SSRIs (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Педиатрична популация

Есциталопрам не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 години. Суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (преобладаваща агресия, противопоставяне и гняв) са по-често наблюдавани при клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти в сравнение с тези лекувани с плацебо. Ако основавайки се на клинична необходимост, въпреки всичко се вземе решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран за появя 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 отшумява в рамките на две седмици при провеждане на продължително лечение. Препоръчва се ниска начална доза, за да се намали вероятността от анксиогенен ефект (вж. точка 4.2).

Припадъци

Приемът на есциталопрам трябва да се прекрати, ако пациент развие припадъци за първи път или се увеличи честотата на появя на припадъци (при пациенти с предшестваща диагноза за епилепсия). СИОПС трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с констатирана епилепсия да бъдат внимателно проследявани.



Мания

СИОПС трябва да се използват внимателно при пациенти с данни за мания/хипомания. Приемът на СИОПС трябва 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 дозировката на инсулина и/или пероралните хипогликемични средства.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

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

Други психични заболявания при които се предписва есциталопрам, също могат да бъдат свързани повишен рисък от събития, свързани със самоубийство. В допълнение, тези състояния могат да бъдат коморбидни 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 идеации, преди започване на лечението, са изложени на по-голям рисък от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен рисък 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 рисък, 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 о тези симптоми съществуват.

Акатизия/психомоторно беспокойство

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

Хипонатриемия

За хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ), се съобщава рядко при употребата на СИОПС и обикновено изчезва при прекратяване на терапията. Изисква се повищено внимание при рискови пациенти, като например пациенти в напреднала възраст или пациенти с цироза, или ако се използва в комбинация с други лекарствени продукти, които могат да предизвикват хипонатриемия.

Кръвоизливи

Има съобщения за кожни хеморагични нарушения, като например екхимози и пурпурата при употреба на СИОПС. Препоръчва се повищено внимание при пациенти, които приемат СИОПС ~~особено при~~ едновременно употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, ~~за които~~ известно, че засягат 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 едновременното прилагане на есциталопрам с лекарствени продукти, които имат серотонинергични ефекти като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан. В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, които използват СИОПС едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация от симптоми като възбуда, трепор, 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

Симптоми 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 се появяват приблизително при 25% от пациентите, лекувани с есциталопрам и при 15% от пациентите, приемащи плацебо.

Рискът от поява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечение, както и темпото на намаляване на дозата. Замайване, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за удар от електрически ток), смущения на съня (включително безсъние и прекомерно сънуване), възбуда или беспокойство, гадене и/или повръщане, трепор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения са най-често докладваните реакции. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, въпреки това при някои пациенти те могат да са тежки по характер. Тези симптоми обикновено се появяват в рамките на първите няколко дни след прекъсване на лечението, но съществува и много редки доклади за подобни симптоми при пациенти които по невнимание са пропуснали доза.

Най-общо тези симптоми са със самозатихващ характер и обикновено отзуваат в рамките на 2 седмици, но в някои случаи те могат да са по-продължителни (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва есциталопрам да се намалява постепенно 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 на сърцето

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

Удължаване на QT-интервала

Установено е, че есциталопрам води до дозо-зависимо удължаване на QT-интервала. Има съобщения за удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, включително torsades de pointes, по време на постмаркетинговия период, предимно при пациенти от женски пол, с 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 значителна брадикардия или при пациенти с пресен остръ миокарден инфаркт, или декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия увеличават риска от мащабни аритмии и трябва да се коригират преди да започне лечението с есциталопрам.

Ако се лекуват пациенти със стабилно сърдечно заболяване, трябва да се има предвид извънредна ЕКГ преди започване на лечение.



Ако се появят признания на сърдечна аритмия по време на лечението с есциталопрам, то трябва да бъде преустановено и да се направи ЕКГ.

Закритоъгълна глаукома

СИОПС, в т.ч. есциталопрам, могат да окажат влияние върху размера на зеницата, което да доведе до мидриаза. Този ефект, свързан с мидриаза, може да стесни очния ъгъл и това да доведе до повишаване на вътрешното налягане и да възникне закритоъгълна глаукома, най-вече при предразположени пациенти. Поради това есциталопрам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Противопоказани комбинации:

Необратими неселективни МАО инхибитори

Има съобщения за сериозни нежелани реакции при пациенти, приемащи СИОПС в комбинация с неселективен, необратимmonoаминооксидазен 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 развива серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Есциталопрам е противопоказан в комбинация с неселективни, необратими МАО-инхибитори. Приемът на есциталопрам може да започне 14 дни след прекратяване на лечение с необратими МАО-инхибитори. Преди се започне лечение с неселективни, необратими МАО-инхибитори трябва да изминат най-малко 7 дни след прекратяване на лечение с 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 комбинацията е доказано необходима, тя трябва се започне при най-ниската препоръчвана доза и при засилено клинично наблюдение.

Обратим, неселективен МАО- инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен МАО-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с есциталопрам. В случай, че тази комбинация е необходима, тя 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 прилаган безопасно в дози до 10 mg/ден едновременно с рацемичен циталопрам.

Удължаване на QT-интервала

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката и фармакодинамиката на есциталопрам в комбинация с други лекарствени продукти, които удължават QT интервала. Не може да се изключи адитивен ефект на есциталопрам и тези лекарствени продукти. Поради това е противопоказана едновременната употреба на есциталопрам и лекарствени продукти, които удължават QT интервала, напр. антиаритмици от клас IA и клас III, антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, чимозид, халоперидол), трициклични антидепресанти, някои противомикробни средства (напр. спирофлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин за интравенозно приложение, пентамидин, антималарийно лечение, особено халофантрин), някои антихистамини (астемизол, мизоластин).



Комбинации, изискващи повищено внимание при употреба:

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 повищено внимание при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг (напр антидепресанти (трициклични, СИОПС), невролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), мефлоквин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Има съобщения за усилване на ефекта при съвместна употреба на СИОПС и литий или триптофан, поради което едновременното използване на СИОПС с тези лекарствени продукти трябва да се предприема с повищено 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). Едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да повиши склонността към кървене (вж. точка 4.4).

Алкохол

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

Лекарствени продукти индуциращи хипокалиемия/хипомагнезиемия

Необходимо е повищено внимание при едновременната употреба на лекарствени продукти индуциращи хипокалиемия и хипонатриемия, тъй като тези състояния увеличават риска от злокачествени аритмии (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Повлияване на фармакокинетиката на есциталопрам от други лекарствени продукти

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

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

Едновременното приложения на есциталопрам със циметидин 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен инхибитор) довежда до умерено (приблизително 70%) увеличение на плазмените концентрации на есциталопрам. Препоръчва се повищено внимание при приложението на есциталопрам в комбинация с циметидин. Може да се наложи коригиране на дозата.



Следователно, изисква се повищено внимание при едновременна употреба с CYP2C19 инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флуоксамин, ланзопразол, тиклопидин) или циметидин. Въз основа на мониторирането на нежеланите реакции при едновременно лечение може да се наложи намаляване на дозата есциталопрам.

Ефект на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Препоръчва се повищено внимание при едновременното използване на есциталопрам с други лекарствени продукти, които се метаболизират главно от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс, напр. флексанид, пропафенон и метопролол (когато се използват при сърдечна недостатъчност), или някои въздействащи на ЦНС лекарствени продукти, метаболизирани се главно чрез CYP2D6, напр. антидепресанти като десипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да се наложи коригиране 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 повищено внимание при едновременното приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на есциталопрам при бременни жени. Проучванията при животни са показвали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Есциталопрам не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо и само след внимателна преценка на съотношението полза/рисък.

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

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

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на СИОПС по време на бременност, особено по време на късна бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новородени (ППХН). Наблюдаваният рисък е приблизително 5 случая на 1000 бременността. При основната популация се наблюдават 1 до 2 случая на ППХН при 1000 бременността.

Кърмене

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

Фертилитет

Данни от опити с животни са показвали, че циталопрам може да повлияе качеството на сперматата. Съобщените случаи при хора с някои СИОПС са показвали, че ефектът върху качеството на сперматата изглежда е обратим. Досега не е наблюдавано въздействие 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 бъдат наблюдавани 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 реакции, известни за СИОПС и също така докладвани за есциталопрам от плацебо-контролирани клинични проучвания или като спонтанни пост-маркетингови събития са изброени подолу 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 ($< 1/10\,000$), или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
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, беспокойство, абнормно сънуване Жени и мъже: намалено либидо Жени: аноргазмия
	Нечести	Бруксизъм, възбуда, нервност, панически пристъп, обърканост
	Редки	Агресия, деперсонализация, халюцинации
	С неизвестна честота	Мания, суицидна идеация, суицидно поведение ²
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Безсъние, сомнолентност, замаяност, парестезия, трепор
	Нечести	Вкусови нарушения, разстройство на съня, синкоп
	Редки	Серотонинов синдром
	С неизвестна честота	Дискинезия, двигателно разстройство, конвулсии, психомоторно беспокойство/акатизия ¹
Нарушения на очите	Нечести	Мидриаза, зрителни нарушения
Нарушения на ухoto и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия
	Редки	Брадикардия



	С неизвестна честота	Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата Камерна аритмия, включително torsade de pointes
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Дихателни, гръден 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)
Хепато-билиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, абнормни стойности от функционално изследване на черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Увеличено изпотяване
	Нечести	Уртикария, алопеция, обрив, пруригус
	С неизвестна честота	Екхимоза, ангиоедеми
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артрактура, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Задържане на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Мъже: еякулационни нарушения, импотенция
	Нечести	Жени: метrorагия, менорагия
	С неизвестна честота	Галакторея Мъже: приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Едем

¹ Тези нежелани лекарствени реакции са докладвани за терапевтичен клас на СИОПС.

² Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с есциталопрам или скоро след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Удължаване на QT-интервала

Случаи на удължаване на QT-интервала и камерна аритмия, включително torsade de pointes, са докладвани в пост-маркетинговия период, основно при пациенти от женски пол, с хипокалиемия или с предварително съществуващо удължаване на QT-интервала и други сърдечни заболявания (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

Ефекти на класа

Епидемиологични проучвания, проведени главно при пациенти на 50 годишна възраст и повече, показват увеличен рисък от фрактури на костите при пациенти приемащи СИОПС и трициклични антидепресанти. Механизмът водещ до този рисък е неясен.

Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Прекъсването на СИОПС/СНРИ (особено, когато е рязко) обичайно води до симптоми на отнемане. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за електрически шок), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или беспокойство, гадене и/или повръщане, трепер, обръканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения са най-често докладваните реакции. Най-общо тези събития са леки до умерени и самозатихващи, но при някои пациенти могат да са тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва, когато необходимостта за лечение с есциталопрам отпадне, да се извърши постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точки 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, 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 повечето от случаите са докладвани леки симптоми или липса на симптоми. Фатални случаи на предозиране само с есциталопрам са докладвани рядко; повечето от случаите включват едновременно предозиране с други лекарства. 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 (варират от замаяност, трепор и възбуда до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревна система (гадене/повръщане) и сърдечно-съдовата система (хипотония, тахикардия, удължаване на QT-интервала и аритмия) и нарущаване 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. Трябва да се прецени необходимостта от използване на стомашна промивка и активен въглен. След перорален прием трябва да се направи стомашна промивка при първа възможност. Препоръчва се и мониториране на сърдечните и жизнени показатели успоредно с общите симптоматични поддържащи мерки.

При предозиране се препоръчва наблюдение с ЕКГ при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност/брадиаритмия, пациенти, приемащи едновременно лекарства за удължаване на QT-интервала, или пациенти с нарушен метаболизъм, напр. чернодробно увреждане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

ATC код: N06AB10

Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина (5-HT) с висок афинитет за първичните места на захващане. Освен това свързва алостерично място върху серотониновия транспортер с 1000-кратно по-нисък афинитет.

Есциталопрам няма или притежава слаб афинитет спрямо редица рецептори включително 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ и D₂ рецептори, α₁-, α₂-, β-адренорецепторите, хистаминовите H₁ рецептори, мускариновите холинергични,ベンзодиазепиновите и опиоидните рецептори.

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

Фармакодинамични ефекти

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с ЕКГ при здрави индивиди, промяната от изходното ниво на QTc (корекция Fridericia) е 4,3 msec (90% ДИ: 2,2, 6,4) при доза от 10 mg дневно, и



10,7 msec (90% ДИ: 8,6, 12,8) при свръхтерапевтичната доза от 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-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 значително по-дълъг интервал от време преди настъпване на рецидив през следващите 36 седмици в сравнение с тези, получаващи 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 от 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 пациенти, приемали есциталопрам и 419 пациенти, 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 наблюдава от седмица 1.

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

Обсесивно-компултивно 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.

Предотвратяване на рецидив е демонстрирано за 10 и 20 mg/ден 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

Таблетки: Абсорбцията е почти пълна и не зависи от приема на храна. (Средно времето до достижане 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

Видимият обем на разпределение ($V_{d,\beta}/F$) след перорално приложение е около 12 до 26 L/kg.

Свързването с плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и неговите основни метаболити.

Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб до деметилирани и ди-деметилирани метаболити. И двата метаболита са фармакологично активни. Освен това, азотът може да се окисли и да формира метаболита N-оксид. 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 медирира предимно от CYP2C19. Известен принос могат да имат ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) след многократно дозиране е около 30 часа и пероралният плазмен клирънс (Cl_{oral}) е около 0,6 L/мин. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Счита се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират както по чернодробен (метаболитен), така и по бъбречен път, като основна част от дозата се отделя под формата на метаболити с урината.

Линейност

Фармакокинетиката е линеарна. Стабилни плазмени нива се достигат за около 1 седмица. Средните стабилни плазмени концентрации от 50 nmol/L (вариращи 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 по-млади пациенти. Системната експозиция (AUC) е с около 50 % по-високо при пациенти напреднала възраст в сравнение със здрави млади доброволци (вж. точка 4.2).

Намалена чернодробна функция

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

Намалена бъбречная функция

При рацемичния циталопрам се наблюдават по-дълъг полуживот и минимално увеличение на експозицията при пациенти с намалена бъбречная функция (CL_{cr} 10- ml/мин). 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 обединявящите токсикокинетични и токсикологични проучвания с есциталопрам и циталопрам, проведени при пътхове са показали сходен профил. Следователно, цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана към есциталопрам.

При сравнителни токсикологични проучвания с пътхове, есциталопрам и циталопрам са предизвиквали 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 коронарен кръвоток) и исхемия. Точният механизъм на кардиотоксичността при пътхове обаче не е ясен. Клиничният опит с циталопрам и опитът от клинични проучвания с есциталопрам не показва, че тези находки имат никаква клинична връзка.

При провеждане на лечение за по-дълги периоди с есциталопрам и циталопрам е наблюдавано повищено съдържание на фосфолипиди в някои тъкани напр. бял дроб, епидидим и серозни тъкани.



плъхове. Находките за епидидим и черен дроб са наблюдавани при излагане сходно с това при човек. Ефектът е обратим след прекратяване на лечението. При животни е наблюдавано натрупване на фосфолипиди (фосфолипидоза) при употребата на редица катионни амфи菲尔ни лекарства. 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 постанатално проучване е показвало намалена преживяемост през лактационния период при излагане в условия на AUC надхвърлящо излагането, достигнато при клинична употреба.

Проучванията при животни са показвали, че циталопрам предизвиква понижение на фертилитетния индекс и индекса на бременност, намаление на броя имплантации и нарушения в спермата при експозиция на дози, чувствително надвишаващи дозите при хора.

Няма данни, свързани с този аспект, по отношение на есциталопрам.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Магнезиев стеарат,
Целулоза, микрокристална (E460),
Целулоза, микрокристална, силикатизирана (силициев диоксид, колоиден безводен, целулоза, микрокристална),
Талк,
Кроскармелоза натрий

Филмово покритие на таблетката:

“Опадри П. бяло 33G28523”:

Хипромелоза,
Титанов диоксид (E171),
Макрогол 3350,
Лактозаmonoхидрат,
Триацетин.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални препоръки за съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в PA/Al/PVC//Al блистери (прозрачен, безцветен), съдържащи 14, 30, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 200 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Győmrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090415 (II-5774) Ленуксин 10 mg филмирани таблетки

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

14.09.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

22.10.2015

