

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Lenuxin 5mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg film-coated tablets

ОДСЕИ: 01

ДАТА: 6.2.11 / 03.02.2010

BY-20090414

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ленуксин 5 mg филмирани таблетки
Ленуксин 10 mg филмирани таблетки
Ленуксин 15 mg филмирани таблетки
Ленуксин 20 mg филмирани таблетки

Lenuxin 5 mg film-coated tablets
Lenuxin 10 mg film-coated tablets
Lenuxin 15 mg film-coated tablets
Lenuxin 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ЛЕНУКСИН 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 0,26 mg лактоза монохидрат

ЛЕНУКСИН 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 0,53 mg лактоза монохидрат

ЛЕНУКСИН 15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 0,79 mg лактоза монохидрат

ЛЕНУКСИН 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 1,05 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ЛЕНУКСИН 5 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка. С гравирани надпис "N53" от едната страна.

ЛЕНУКСИН 10 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка. От едната страна има делителна черта, от другата страна има гравирани надпис "N54". Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

ЛЕНУКСИН 15 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка. От едната страна има делителна черта, от другата страна има гравирани надпис "N55". Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

ЛЕНУКСИН 20 mg филмирани таблетки



Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка. От едната страна има делителна черта, от другата страна има гравирен надпис "N56". Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

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 obsесивно-компулсивно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Безопасността на дози над 20 mg/ден не е установена.
Есциталопрам се прилага като еднократна дневна доза и може да се приема със или без храна.

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 няколко 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 следствие 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 преценявани 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 преценявани на постоянни интервали. (вж. точка 5.1)

Obsесивно-компулсивно 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 напреднала възраст (>65-годишна възраст)

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

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

Деца и юноши (<18 години)

”Име на продукта” не се препоръчва за употреба при деца и юноша (<18 години) поради липса на достатъчно данни относно безопасността и ефикасността (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 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 метаболитори на CYP2C19

При пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитори 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 или 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 възобновяване на приема на преди това предписаната доза. В последствие, лекарят може да продължи намаляването на дозата, но по-постепенно.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към есциталопрам или някое от помощните вещества.

Едновременното лечение с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е *противопоказано поради риск от серотонинов синдром с възбуда, тремор, хипертермия и др.* (вж. точка 4.5). *Комбинирането на есциталопрам с обратими MAO-A инхибитори (напр. моклобемид) или обратимия неселективен MAO-инхибитор линезолид е противопоказано поради риск от отключване на серотонинов синдром* (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следните специални предупреждения и предпазни мерки се отнасят до терапевтичния клас СИОЗН (Селективни Инхибитори на Обратното Поемане на Серотонина) - SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).



Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Есциталопрам не се препоръчва за употреба при деца и юноши (<18 години) поради липса на достатъчно данни относно безопасността и ефикасността. 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 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 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 лекарствения продукт трябва да се прекрати при всеки пациент, при който се появят припадъци. СИОПС трябва да се избягват при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия да бъдат внимателно проследявани. Приемът на СИОПС трябва да се прекрати, ако припадъците зачестят.

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

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

Други психични заболявания при които се предписва есциталопрам, също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидно поведение. 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 риск 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 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 тези симптоми съществуват.

Хипонатриемия

За хипонатриемия, вероятно дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ), се съобщава рядко при употребата на СИОПС и обикновено изчезва при прекъсване 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 употреба на СИОПС. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат СИОПС особено при едновременна употреба с перорални антикоагуланти, с други лекарствени продукти, за които е известно, че засягат тромбоцитните функции (напр. Атипични невролептици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), тиклопидин и дипиридамола) 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.

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на СИОПС/СНРИ се свързва с развиването на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или мъчително безпокойство 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.

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, 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.

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 безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, 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 отзвучават 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)

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 MAO инхибитори

Има съобщения за сериозни нежелани реакции при пациенти, приемащи СИОПС в комбинация с неселективен, необратим моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор), както и при пациенти наскоро прекратили приема на СИОПС и започнали лечение с такива MAO-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 MAO-инхибитори. Приемът на есциталопрам може да започне 14 дни след прекратяване на лечение с необратими MAO-инхибитори. Преди са се започне лечение с неселективни, необратими MAO-инхибитори трябва да изминат най-малко 7 дни след прекратяване на лечение с 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 комбинацията е доказано необходима, тя трябва се започне при най-ниската препоръчвана доза и при засилено клинично наблюдение.

Обратим, неселективен MAO- инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-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 MAO-B инхибитор (селегилин)

При комбиниране със селегилин (необратим MAO-B 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.

Комбинации, изискващи повишено 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, понижавачи гърчовия праг

СИОПС могат да понижат гърчовия праг. Препоръчително е повишено внимание при едновременно прилагане на други лекарствени продукти, понижавачи 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 повишено внимание.

Жълт кантарион

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



Хеморагии

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

Алкохол

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

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 един път дневно (инхибитор на CYP2C19) довежда до умерено (приблизително 50%) увеличение на плазмените концентрации на есциталопрам.

Едновременното приложение 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.

Следователно, изисква се повишено внимание при едновременна употреба с CYP2C19 инхибитори (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, лансопразол, 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 повишено внимание при едновременното използване на есциталопрам с други лекарствени продукти, които се метаболизират главно 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 десипрамин, кломипрамин и нортриптилин или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол. Може да се наложи коригиране на дозата.

Едновременното приложение с десипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно увеличаване на плазмените концентрации на тези два CYP2D6 субстрата. *In vitro* проучвания също така показват, че есциталопрам може да предизвика слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на есциталопрам при бременни жени. При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове, проведени с есциталопрам, са наблюдавани ембрио-фетотоксични ефекти, но не и повишена честота на малформации (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/риск.

Новородените трябва да се наблюдават, ако майката е приемала есциталопрам през кърмилната период 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, тремор, 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. In a majority of instances the complications begin immediately or soon (<24 часа) след раждането.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че есциталопрам е показал, че не уврежда интелекта или психомоториката, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне преценката или уменията. Пациентите трябва да 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.

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

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

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Изследвания		Увеличаване на теллото	Понижаване на теллото		Абнормни стойности от функционално изследване на черния дроб
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения
Нарушения на нервната система		Безсъние, сомнолентност, замаяност, парестезия, тремор	Вкусови нарушения, разстройство на съня, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателно разстройство, конвулсии
Нарушения на очите			Мидриаза, зрителни нарушения		
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		



Дихателни, гръдни и медиастинални и нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, запек, повръщане, сухота в устата	Стомашно-чревни хеморагии (включително ректална хеморагия)		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Задържане на урина
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Увеличено изпотяване	Уртикария, алопеция, обрив, пруритус		Екхимоза, ангиоедеми
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия			
Нарушения на ендокринната система					Неадекватна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, увеличен апетит			Хипонатриемия
Съдови нарушения					Ортостатична хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, пирексия	Едем		
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция	
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Мъже: еякулационни нарушения, импотентност	Жени: метрорагия, менорагия		Галакторея Мъже: приапизъм



Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, абнормно сънуване Жени и мъже: намалено либидо жени: аноргазмия	Бруксизъм, възбуда, нервност, панически пристъп, обърканост	Агресия, деперсонализация, халюцинации	Мания, суицидна идеация, суицидно поведение ¹
--------------------	--	---	---	--	--

¹ 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).

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

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

Симптоми на отнемане при спиране на лечението

Прекъсването на СИОПС/СНРИ (особено, когато е рязко) обичайно води до симптоми на отнемане. Замайност, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за електрически шок), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, 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 те могат да са тежки и/или продължителни. Поради това се препоръчва, когато необходимостта от лечение с есциталопрам отпадне, да се извърши постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

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)

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, тремор 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 нарушаване електролитно/солевия баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

Лечение

Няма специфичен антидот. Необходимо е да се възстановят и поддържат дихателните пътища, да се осигури адекватно кислородно снабдяване и респираторна функция. След перорален прием трябва да се направи стомашна промивка при първа възможност. Да се прецени необходимостта от използване



на активен въглен. Препоръчва се и мониториране на сърдечните и жизнени показатели успоредно с общите симптоматични поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

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). Инхибирането на обратното поемане на 5-НТ е единствения механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клинични ефекти на есциталопрам.

Есциталопрам няма или притежава слаб афинитет спрямо редица рецептори включително 5-ХТ_{1A}, 5-ХТ₂, ДА Д₁ и Д₂ рецептори, α_1 -, α_2 -, β -адренорецепторите, хистаминовите Н₁ рецептори, мускариновите холинергични, бензодиазепиновите и опиоидните рецептори.

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 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, лекувани с есциталопрам и 419 пациента, лекувани с плацебо, на терапията са отговорили съответно 47,5% и 28,9%, а 37,1% и 20,8% съответно са достигнали ремисия. Постоянен ефект е наблюдаван от седмица 1.

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

Обсесивно-компулсивно разстройство

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

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Таблетки: 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

Видимият обем на разпределение ($V_{d,B}/F$) след перорално приложение е около 12 до 26 L/kg. Свързането 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 медуира предимно от CYP2C19. Известен принос могат да имат ензимите 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/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.

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

Пациенти в напреднала 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-висока 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 A и B), на есциталопрам е около два пъти по-дълъг, а експозицията е около 60% по-висока, отколкото при субекти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Намалена бъбречна функция

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

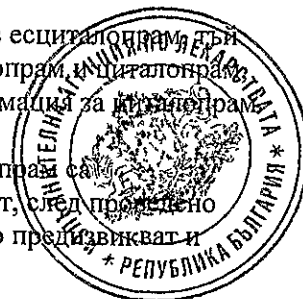
Полиморфизъм

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, ЕРИ като обединяващите токсикокинетични и токсикологични проучвания с есциталопрам и циталопрам, проведени при плъхове са показали сходен профил. Следователно, 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 продължително 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 напр. бял дроб, епидидим и черен дроб на 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 амфифилни 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 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

Сърецина на таблетката:

Магнезиев стеарат
Целулоза, микрокристална (E460)
Целулоза, микрокристална, силиций
Талк
Кроскармелоза натрий

Покритие на таблетката:

“Опадри II, бяло 33G28523”
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Лактоза монохидрат
Глицерол триацетат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца.

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 блистери (PA/Alu/PVC-Alu), съдържащи 14, 20, 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,
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090414 (II-5773)	Ленуксин 5 mg филмирани таблетки
20090415 (II-5774)	Ленуксин 10 mg филмирани таблетки
20090416 (II-5775)	Ленуксин 15 mg филмирани таблетки
20090417 (II-5776)	Ленуксин 20 mg филмирани таблетки

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

14.09.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.2009

