

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭСЦИТАЛОПРАМ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит *действующее вещество*: эсциталопрам (в виде эсциталопрама оксалата) – 10,0 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне, с гравировкой 'В' слева от риски, 'З' справа от риски, гладкие с обратной стороны. Риски не предназначена для деления таблетки на две равные части. На поверхности таблетки допускается шероховатость пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени тяжести;
- паническое расстройство с/без агорафобии;
- социальное тревожное расстройство (социальная фобия);
- генерализованное тревожное расстройство;
- обсессивно-компульсивное расстройство.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Безопасность суточных доз более 20 мг не доказана.

Режим дозирования

Депрессивные эпизоды

Обычная доза составляет 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 20 мг в сутки.

Антидепрессивный эффект обычно развивается спустя 2-4 недели лечения. После исчезновения симптомов депрессии необходимо продолжать лечение, по меньшей мере, еще в течение 6 месяцев, для закрепления ответа на терапию.

Паническое расстройство с / без агорафобии

В течение первой недели рекомендуется применение в дозе 5 мг в сутки, которая затем увеличивается до 10 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 20 мг в сутки.

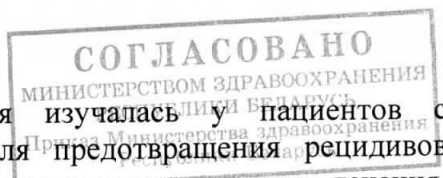
Максимальный эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Терапия длится несколько месяцев.

Социальное тревожное расстройство

Обычная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Облегчение симптомов обычно достигается только через 2-4 недели лечения. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть снижена до 5 мг или увеличена до 20 мг в сутки.

Поскольку социальное тревожное расстройство является заболеванием с хроническим течением, рекомендуемая продолжительность лечения составляет 12 недель для

2200 Б-2021



закрепления результата. Продолжительная терапия изучалась у пациентов с терапевтическим ответом в течение 6 месяцев. Для предотвращения рецидивов заболевания рекомендовано индивидуальное определение длительности лечения. Следует регулярно проводить оценку результатов терапии.

Социальное тревожное расстройство является диагностическим термином для конкретного заболевания, которое не следует путать с чрезмерной застенчивостью. Медикаментозное лечение показано только в тех случаях, когда расстройство существенно ухудшает профессиональную и социальную деятельность.

Даная терапия не оценивалась по сравнению с когнитивно-поведенческой терапией. Фармакотерапия является частью общей стратегии лечения.

Генерализованное тревожное расстройство

Начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки.

Было изучено длительное лечение продолжительностью не менее 6 месяцев у пациентов, ответивших на лечение, при приеме эсциталопрама в дозе 20 мг в сутки. Рекомендуется регулярно проводить оценку результатов терапии и, при необходимости, корректировать дозу препарата (см. раздел 5.1).

Обсессивно-компульсивное расстройство

Начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки.

Поскольку обсессивно-компульсивное расстройство является хроническим заболеванием, рекомендуется применение препарата в течение длительного времени при постоянном контроле дозировки и симптомов заболевания (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза составляет 5 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг в сутки (см. раздел 5.2).

Эффективность эсциталопрама при социальном тревожном расстройстве у пациентов пожилого возраста не изучалась.

Дети и подростки до 18 лет

Эсциталопрам не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.4).

Нарушение функции почек

При легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) следует назначать эсциталопрам с осторожностью (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью начальная доза составляет 5 мг в сутки в течение первых двух недель лечения. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг в сутки. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью и тщательно титровать дозу (см. раздел 5.2).

Сниженная активность CYP2C19

Для пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 рекомендована начальная доза 5 мг в сутки в течение первых двух недель лечения. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг в сутки (см. раздел 5.2).

Прекращение лечения

Следует избегать резкого прекращения приема данного лекарственного препарата. При прекращении лечения эсциталопрамом для снижения риска развития синдрома отмены дозу следует уменьшать постепенно в течение 1-2 недель (см. разделы 4.4. и 4.8). При появлении непереносимых симптомов, связанных со снижением дозы или

2200 Б-2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

прекращением лечения, рекомендовано возобновление приема препарата в ранее назначенной дозе. В дальнейшем врач может продолжить снижение дозы, постепенно.

Способ применения

Для приема внутрь, независимо от приема пищи.

Риска не предназначена для деления таблетки на две части.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременный прием с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) в связи с риском развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.5);
- одновременный прием совместно с обратимыми ингибиторами МАО-А (например, моклобемидом) или с обратимым неселективным ингибитором МАО линезолидом в связи с риском развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.5);
- эсциталопрам противопоказан пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или с врожденным удлинением интервала QT;
- одновременный прием с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следующие особые указания и меры предосторожности относятся к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Дети и подростки

Эсциталопрам не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет. В ходе клинических исследований среди детей и подростков, принимавших антидепрессанты, чаще, чем в группе плацебо, отмечались случаи суицидального поведения (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и раздражения). В случае принятия на основании клинической оценки решения о необходимости терапии эсциталопрамом, пациент должен находиться под тщательным наблюдением с целью выявления суицидальных симптомов. Кроме того, данные по безопасности длительного применения препарата у детей и подростков, касающихся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития, отсутствуют.

Парадоксальная тревога

У некоторых пациентов с паническим расстройством в начале лечения СИОЗС может наблюдаться усиление тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает в течение первых двух недель лечения. Для снижения вероятности развития анксиогенного эффекта рекомендуется начинать лечение с низкой дозы препарата (см. раздел 4.2).

Судорожные припадки

Следует отменить препарат в случае развития судорожного припадка в первый раз или в случае усиления частоты судорожных припадков (у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией). СИОЗС не следует применять у пациентов с нестабильной эпилепсией; необходимо тщательное наблюдение пациентов с контролируемой эпилепсией.

Мания

СИОЗС должны с осторожностью применяться у пациентов с манией или гипоманией в анамнезе. При развитии маниакального состояния применение СИОЗС следует прекратить.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом лечение СИОЗС может изменить концентрацию

2200 Б-2021



глюкозы в крови (гипогликемия или гипергликемия). Может потребоваться коррекция доз инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Поскольку улучшение может не наблюдаться в течение первых нескольких недель терапии или даже большего промежутка времени, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением до наступления улучшения их состояния. Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно увеличение риска самоубийства.

Другие психические состояния, для лечения которых назначают эсциталопрам, могут также быть связаны с повышенным риском возникновения суицидальных явлений. Кроме того, эти состояния могут являться сопутствующей патологией по отношению к депрессивному эпизоду. При лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать те же самые предосторожности, что и при лечении пациентов с депрессивным эпизодом.

Пациенты с суицидальными событиями в анамнезе или пациенты со значимым уровнем размышления на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение.

Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо. Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью риска суицида, должно проводиться под тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы. Пациенты (и лица, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и немедленно обращаться за медицинской консультацией при появлении этих симптомов.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Прием СИОЗС/СИОЗСН ассоциируется с развитием акатизии, характеризующейся развитием субъективно неприятного или угнетающего беспокойства и потребности в постоянном движении, часто в сочетании с неспособностью спокойно сидеть или стоять. Это чаще всего проявляется в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов с такими симптомами повышение дозы может привести к ухудшению.

Гипонатриемия

При приеме СИОЗС сообщалось о редких случаях развития гипонатриемии, возможно связанной с неадекватной секрецией антидиуретического гормона. Данная реакция, как правило, обратима в случае прекращения приема препарата. Следует соблюдать осторожность при применении эсциталопрама и других СИОЗС у пациентов, входящих в группу риска развития гипонатриемии: пациентов пожилого возраста, пациентов с циррозом печени и принимающих препараты, способные вызвать гипонатриемию.

Кровотечение

При приеме СИОЗС сообщалось о случаях развития кожных кровоизлияний (экхимоз и пурпура). СИОЗС/СИОЗСН могут повышать риск послеродового кровотечения (см. разделы 4.6 и 4.8). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении СИОЗС и пероральных антикоагулянтов, препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, атипичные антипсихотики и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), тиклопидин и

2200 Б-2021



дипиридамола), а также при склонности к кровотечениям в анамнезе пациента.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Поскольку клинический опыт одновременного применения СИОЗС и электросудорожной терапии ограничен, то при одновременном применении эсциталопрама и ЭСТ следует соблюдать осторожность.

Серотониновый синдром

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама и препаратов с серотонинергическим действием, таких как триптаны (включая суматриптан), опиоиды (включая трамадол) и триптофан.

В редких случаях серотониновый синдром отмечался у пациентов, принимавших СИОЗС одновременно с серотонинергическими препаратами. На развитие данного состояния может указывать комбинация таких симптомов, как ажитация, тремор, миоклонус и гипертермия. В случае развития серотонинового синдрома следует немедленно прекратить одновременное применение СИОЗС и серотонинергических препаратов и начать симптоматическую терапию.

Зверобой продырявленный

Одновременное применение СИОЗС и препаратов из растительного сырья, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению случаев нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Синдром отмены при прекращении терапии

Симптомы отмены при прекращении лечения являются частыми, особенно при резком прекращении приема препарата (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях при прекращении лечения нежелательные реакции наблюдались приблизительно у 25% пациентов, принимавших эсциталопрам, и у 15% пациентов, принимавших плацебо.

Риск возникновения симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность терапии и дозировку, а также скорость снижения дозы. Чаще всего сообщалось о головокружении, расстройстве чувствительности (в том числе парестезия и ощущение прохождения тока), расстройстве сна (бессонница, яркие сновидения), ажитации или тревоге, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диарее, сердцебиении, эмоциональной нестабильности, раздражительности, нарушении зрения. Как правило, эти эффекты выражены слабо или умеренно, однако у некоторых пациентов могут проявляться в более тяжелой форме.

Симптомы обычно появляются в течение первых нескольких дней после прекращения приема препарата, однако известно о редких случаях появления таких симптомов у пациентов, пропустивших прием препарата.

В большинстве случаев симптомы купируются в течение 2 недель, однако у некоторых пациентов могут сохраняться в течение 2-3 месяцев и более. Поэтому при прекращении терапии рекомендуется постепенно снижать дозу эсциталопрама в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от состояния пациента (см. раздел 4.2 «Прекращение лечения»).

Сексуальная дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Сообщалось о случаях длительной сексуальной дисфункции, при которой симптомы сохранялись, несмотря на прекращение приема СИОЗС/СИОЗСН.

Ишемическая болезнь сердца

В связи с ограниченным клиническим опытом рекомендуется с осторожностью применять эсциталопрам у пациентов с ишемической болезнью сердца (см. раздел 5.3).

Удлинение интервала QT

Эсциталопрам вызывает дозозависимое удлинение интервала QT.

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes), преимущественно у женщин, пациентов с гипокалиемией, удлинением интервала QT в анамнезе или другими заболеваниями сердца (см. разделы 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с выраженной брадикардией, у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, или с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Нарушения электролитного дисбаланса, такие как гипокалиемия и гипомagneмизм, повышают риск развития злокачественных аритмий, поэтому должны быть скорректированы до начала приема эсциталопрама.

У пациентов с компенсированными заболеваниями сердца до начала лечения необходимо оценить ЭКГ.

При появлении признаков сердечной аритмии во время лечения эсциталопрамом, следует прекратить лечение и провести ЭКГ.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе эсциталопрам, могут влиять на размер зрачка, что приводит к мидриазу. Данный мидриатический эффект обладает потенциалом сужения угла глаза, что приводит к повышенному внутриглазному давлению и развитию закрытоугольной глаукомы, особенно у предрасположенных лиц. Поэтому эсциталопрам следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Противопоказанные комбинации

Неселективные необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Сообщалось о возникновении серьезных нежелательных реакций при одновременном приеме СИОЗС и неселективных необратимых ингибиторов МАО, а также у пациентов, которые начали получать терапию ингибиторами МАО сразу после отмены терапии СИОЗС (см. раздел 4.3). В некоторых случаях у пациентов развивался серотониновый синдром (см. раздел 4.8).

Применение эсциталопрама одновременно с неселективными необратимыми ингибиторами МАО противопоказано. Прием эсциталопрама может быть начат через 14 суток после прекращения лечения необратимыми ингибиторами МАО. Прием неселективных необратимых ингибиторов МАО можно начинать не менее чем через 7 суток после окончания приема эсциталопрама.

Обратимый селективный ингибитор МАО А (моклубемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома применение эсциталопрама одновременно с ингибитором МАО А моклубемидом противопоказано (см. раздел 4.3). Если прием такой комбинации препаратов необходим, рекомендуется начать с минимально возможных доз, а также проводить постоянный клинический контроль состояния пациента.

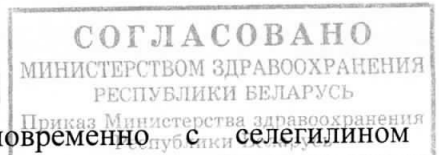
Обратимый неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является обратимым неселективным ингибитором МАО, который не следует назначать пациентам, принимающим эсциталопрам. Если прием такой комбинации препаратов необходим, рекомендуется начать с минимально возможных доз, а также проводить постоянный клинический контроль состояния пациента (см. раздел 4.3).

Необратимый селективный ингибитор МАО В (селегилин)

В связи с риском развития серотонинового синдрома необходимо соблюдать

2200 Б-2021



осторожность при применении эсциталопрама одновременно с селегилином (необратимым ингибитором МАО В). Селегилин в суточной дозе до 10 мг безопасен при совместном применении с рацемическим циталопрамом.

Удлинение интервала QT

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования эсциталопрама в комбинации с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, не проводились. Нельзя исключать аддитивный эффект эсциталопрама и других лекарственных препаратов. Таким образом, одновременное применение эсциталопрама и следующих лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, противопоказано: антиаритмические лекарственные препараты IA и III класса, антипсихотические препараты (производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые противомикробные препараты (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин внутривенно, пентамидин, противомаларийные препараты, особенно галофантрин), некоторые антигистаминные препараты (астемизол, гидроксизин, мизоластин).

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Серотонинергические лекарственные препараты

Совместное применение с серотонинергическими препаратами (например, трамадолом, суматриптаном и другими триптанами) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, снижающие порог судорожной готовности

СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Требуется соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама с лекарственными препаратами, снижающими порог судорожной готовности (например, антидепрессанты (трициклические, СИОЗС), нейролептики (фенотиазины, тioxантены и бутирофеноны), мефлохин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Имеются сообщения об усилении действия при одновременном применении СИОЗС с литием или триптофаном. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении данных препаратов.

Зверобой продырявленный

Одновременное применение СИОЗС и препаратов из растительного сырья, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению случаев нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Кровотечение

При одновременном применении эсциталопрама с пероральными антикоагулянтами может наблюдаться изменение антикоагулянтного эффекта. У пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, необходим тщательный контроль свертываемости крови в начале или в конце терапии эсциталопрамом. Одновременный прием с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) может повысить риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Алкоголь

Эсциталопрам не вступает с алкоголем в фармакодинамическое или фармакокинетическое взаимодействие. Однако, как и в случае с другими психотропными препаратами, совместное применение эсциталопрама и алкоголя не рекомендуется.

Лекарственные препараты, вызывающие гипокалиемию, гипомagneмию

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем применении эсциталопрама с лекарственными препаратами, вызывающими гипокалиемию, гипомagneмию, в связи с повышенным риском развития злокачественных аритмий (см. раздел 4.4).

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику эсциталопрама

Метаболизм эсциталопрама в основном осуществляется при участии изофермента CYP2C19. В меньшей степени в метаболизме могут принимать участие изоферменты CYP3A4 и CYP2D6. Метаболизм основного метаболита S-DCT (деметилованный эсциталопрам), видимо, частично катализируется изоферментом CYP2D6.

Одновременное применение эсциталопрама и омепразола 30 мг в сутки (ингибитор изофермента CYP2C19) приводит к умеренному (примерно на 50%) увеличению концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Одновременный прием эсциталопрама и циметидина в дозе 400 мг 2 раза в сутки (ингибитора изоферментов CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2) приводит к повышению (примерно на 70%) концентрации эсциталопрама в плазме крови. Следовательно, при применении эсциталопрама в комбинации с циметидином следует соблюдать осторожность. Может потребоваться коррекция дозы.

Таким образом, применять эсциталопрам одновременно с ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразолом, эзомепразолом, флуконазолом, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) и циметидином следует с осторожностью. На основе клинической оценки при одновременном применении эсциталопрама и вышеуказанных препаратов может потребоваться уменьшение дозы эсциталопрама.

Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Эсциталопрам является ингибитором изофермента CYP2D6. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных препаратов, которые метаболизируются с помощью данного изофермента и обладают узким терапевтическим индексом, например, флекаинид, пропафенон и метопролол (в случаях применения при сердечной недостаточности) или препаратов, действующих на ЦНС, которые в основном метаболизируются посредством изофермента CYP2D6, например, антидепрессанты (дезипрамин, кломипрамин, нортриптилин) или антипсихотические препараты (например, рисперидон, тиоридазин, галоперидол). В данных случаях может потребоваться коррекция дозы.

Одновременное применение эсциталопрама совместно с дезипрамином или метопрололом приводит к двукратному увеличению концентрации в плазме крови двух последних препаратов.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что эсциталопрам может незначительно ингибировать изофермент CYP2C19. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных препаратов, которые метаболизируются изоферментом CYP2C19.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные клинические данные о приеме эсциталопрама во время беременности.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Препарат Эсциталопрам во время беременности следует применять только в случае крайней необходимости и после тщательной оценки соотношения «польза-риск».

Если прием эсциталопрама продолжался на поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре, новорожденные должны находиться под наблюдением. Во время беременности следует избегать резкой отмены лекарственного препарата.

В случае применения матерью СИОЗС/СИОЗСН на поздних сроках беременности у новорожденного могут развиваться следующие симптомы: угнетение дыхания, цианоз, апноэ, судороги, колебания температуры тела, трудности с приемом пищи, рвота, гипогликемия, гипертонус, гипотонус, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-

рефлекторная возбудимость, раздражительность, сонливость или затруднение засыпания. Данные симптомы могут возникать вследствие серотонинергического действия или синдрома отмены. В большинстве случаев подобные осложнения возникают в течение 24 часов после рождения.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение СИОЗС/СИОЗСН во время беременности, особенно на поздних сроках, может увеличить риск развития устойчивой легочной гипертензии у новорожденных. Наблюдаемый риск составил приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции риск развития устойчивой легочной гипертензии у новорожденных составляет 1-2 случая на 1000 беременностей.

Данные обсервационных исследований показали повышенный риск (менее чем в два раза) развития послеродового кровотечения после воздействия СИОЗС/СИОЗСН в течение последнего месяца беременности (см. разделы 4.4 и 4.8).

Кормление грудью

Ожидается, что эсциталопрам будет проникать в грудное молоко, следовательно, при приеме препарата в период лактации не рекомендуется грудное вскармливание.

Фертильность

Проводимые на животных исследования показали, что эсциталопрам может влиять на качество спермы (см. раздел 5.3). Случаи применения некоторых СИОЗС человеком показали, что воздействие на качество спермы обратимо. До настоящего момента влияния на фертильность человека не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Несмотря на то, что эсциталопрам не влияет на интеллектуальные функции и психомоторную активность, любой воздействующий на психику лекарственный препарат может повлиять на навыки и скорость принятия решений. Пациенты должны быть проинформированы о потенциальном риске воздействия на их способность управления автомобилем или механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции наиболее часто отмечаются на первой или второй неделе лечения и затем обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии.

Ниже, в зависимости от системно-органный класса и частоты, перечислены нежелательные реакции, возникающие при приеме СИОЗС, а также при приеме эсциталопрама в плацебо-контролируемых клинических исследованиях или в виде спонтанных сообщений в ходе постмаркетингового опыта применения.

Частота приводится согласно клиническим исследованиям без корректировки по плацебо. Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>частота неизвестна</i>	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>редко</i>	Анафилактические реакции
Эндокринные нарушения	<i>частота неизвестна</i>	Нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ), гиперпролактинемия ¹

2200 Б-2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Том 1, Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения метаболизма и питания	<i>часто</i>	Снижение аппетита, повышение аппетита, увеличение массы тела
	<i>нечасто</i>	Снижение массы тела
	<i>частота неизвестна</i>	Гипонатриемия, анорексия ²
Психические нарушения	<i>часто</i>	Тревога, беспокойство, необычные сновидения, снижение либидо, аноргазмия (у женщин)
	<i>нечасто</i>	Бруксизм, ажитация, нервозность, панические атаки, спутанность сознания
	<i>редко</i>	Агрессивность, деперсонализация, галлюцинации
	<i>частота неизвестна</i>	Мания, суицидальные мысли, суицидальное поведение ³
Нарушения со стороны нервной системы	<i>очень часто</i>	Головная боль
	<i>часто</i>	Бессонница, сонливость, головокружение, парестезия, тремор
	<i>нечасто</i>	Нарушения вкусовых ощущений, нарушения сна, обморок
	<i>редко</i>	Серотониновый синдром
	<i>частота неизвестна</i>	Дискинезия, двигательные нарушения, судороги, психомоторное возбуждение/акатизия ²
Нарушения со стороны органа зрения	<i>нечасто</i>	Мидриаз, нарушения зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<i>нечасто</i>	Тиннитус
Нарушения со стороны сердца	<i>нечасто</i>	Тахикардия
	<i>редко</i>	Брадикардия
	<i>частота неизвестна</i>	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes)
Нарушения со стороны сосудов	<i>частота неизвестна</i>	Ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>часто</i>	Синусит, зевота
	<i>нечасто</i>	Носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	<i>очень часто</i>	Тошнота
	<i>часто</i>	Диарея, запор, рвота, сухость во рту

2200 Б-2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	<i>нечасто</i>	Желудочно-кишечные кровотечения (в том числе ректальные кровотечения)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>частота неизвестна</i>	Гепатит, нарушения функциональных показателей печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>часто</i>	Повышенная потливость
	<i>нечасто</i>	Крапивница, алопеция, сыпь, зуд
	<i>частота неизвестна</i>	Экхимоз, ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<i>часто</i>	Артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>частота неизвестна</i>	Задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<i>часто</i>	У мужчин: нарушение эякуляции, импотенция
	<i>нечасто</i>	У женщин: метроррагия, меноррагия
	<i>частота неизвестна</i>	Галакторея, У женщин: послеродовое кровотечение ⁴ У мужчин: приапизм
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>часто</i>	Усталость, гипертермия
	<i>нечасто</i>	Отеки

¹ О данной реакции сообщалось для терапевтического класса СИОЗС/СИОЗСН.

² О данных явлениях сообщалось для терапевтического класса СИОЗС.

³ Случаи появления суицидальных мыслей и поведения были отмечены при приеме эсциталопрама и сразу после отмены терапии (см. раздел 4.4).

⁴ О данных явлениях сообщалось для терапевтического класса СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4 и 4.6).

Удлинение интервала QT

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и развитии желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes), преимущественно у женщин, пациентов с гипокалиемией, удлинением интервала QT в анамнезе или другими заболеваниями сердца (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1).

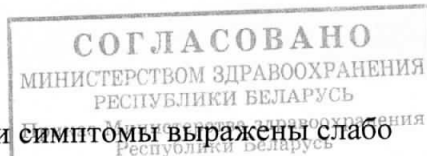
Классовый эффект

Эпидемиологические исследования в основном с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали повышенный риск костных переломов у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к данному риску, неизвестен.

Синдром отмены при прекращении терапии

Прекращение приема препаратов класса СИОЗС/СИОЗСН (особенно резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. Чаще всего сообщается о головокружении, расстройстве чувствительности (включая парестезию и ощущения прохождения тока), расстройстве сна (включая бессонницу и яркие сновидения), ажитации или тревоге, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диарее, сердцебиении, эмоциональной нестабильности,

2200 Б-2021



раздражительности и расстройстве зрения. Как правило, эти симптомы выражены слабо или умеренно и быстро проходят, однако, у некоторых пациентов они могут проявляться в более тяжелой форме и/или более длительно. Поэтому при отсутствии необходимости в продолжении терапии эсциталопрамом рекомендуется проводить постепенную отмену препарата путем снижения его дозы (см. раздел 4.2 и 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Клинические данные о передозировке эсциталопрама ограничены и во многих случаях связаны с сопутствующей передозировкой других препаратов. В большинстве случаев симптомы передозировки не проявляются или проявляются слабо. О летальных исходах при передозировке только эсциталопрама сообщалось редко, в большинстве случаев летальные исходы были связаны с передозировкой других лекарственных препаратов, принимавшихся одновременно с эсциталопрамом. Эсциталопрам принимался в дозах 400-800 мг без каких-либо тяжелых симптомов.

Симптомы

Симптомы, наблюдаемые при передозировке эсциталопрама, включают симптомы, в основном связанные с центральной нервной системой (от головокружения, тремора и ажитации до редких случаев серотонинового синдрома, судорог и комы), желудочно-кишечным трактом (тошнота/рвота) и сердечно-сосудистой системой (гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT и аритмия), а также нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия).

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Следует обеспечить нормальную проходимость дыхательных путей, оксигенацию и вентиляцию легких. Следует провести промывание желудка и назначить активированный уголь. Промывание желудка следует провести как можно быстрее после приема препарата. Рекомендуется контролировать показатели работы сердца и других жизненно важных органов и проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

Рекомендуется контроль ЭКГ в случае передозировки у пациентов с застойной сердечной недостаточностью/брадиаритмиями, у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, и у пациентов с изменениями метаболизма, например, с нарушением функции печени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB10.

Механизм действия

Эсциталопрам является селективным ингибитором обратного захвата серотонина

(СИОЗС) с высокой аффинностью к первичному месту связывания. Эсциталопрам также связывается с аллостерическим местом связывания белка-транспортера серотонина, с аффинностью меньшей в 1000 раз.

Эсциталопрам не имеет совсем или имеет очень слабую способность связываться с рядом рецепторов, включая: серотониновые 5-HT_{1A}, 5-HT₂ рецепторы, дофаминовые D₁ и D₂ рецепторы, α_1 -, α_2 -, β -адренергические рецепторы, гистаминовые H₁, мускариновые холинергические, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы.

Ингибирование обратного захвата 5-НТ является единственным вероятным механизмом действия, который объясняет фармакологическое и клиническое действие эсциталопрама.

Фармакодинамические эффекты

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев изменение QTc ЭКГ (коррекция по формуле Фридерика) по сравнению с исходными данными составило 4,3 мс (90% доверительный интервал: 2,2, 6,4) для дозы 10 мг/сутки и 10,7 мс (90% доверительный интервал: 8,6, 12,8) для дозы 30 мг/сутки (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Клиническая эффективность

Основные депрессивные эпизоды

Эсциталопрам оказался эффективным в лечении умеренных и тяжелых депрессивных эпизодов в трех из четырех двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных (8-недель) исследованиях. В долгосрочном исследовании по профилактике рецидивов 274 пациента, у которых наблюдался клинический ответ после 8-недельного применения эсциталопрама в дозе 10 мг или 20 мг в сутки, затем были рандомизированы для продолжения терапии эсциталопрамом в той же дозе либо плацебо до 36 недель. В этом исследовании у пациентов, продолжавших получать эсциталопрам на протяжении 36 недель, безрецидивный период был значительно больше по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Социальное тревожное расстройство

Эсциталопрам был эффективен как в трех краткосрочных (12-недельных) исследованиях, так и у пациентов, ответивших на терапию, в 6-месячном исследовании по профилактике рецидивов при социальном тревожном расстройстве. В 24-недельном исследовании титрования дозы была продемонстрирована эффективность 5, 10 и 20 мг эсциталопрама.

Генерализованное тревожное расстройство

Эсциталопрам в дозах 10 и 20 мг / сут был эффективен в четырех из четырех плацебо-контролируемых исследований.

Объединенные данные трех исследований с аналогичным дизайном, включающие 421 пациента, получавшего эсциталопрам, и 419 пациентов, получавших плацебо, количество пациентов, ответивших на терапию, составило 47,5% и 28,9%, соответственно и 37,1% и 20,8% пациентов с ремиссией, соответственно. Устойчивый эффект был замечен с первой недели.

Поддержание эффективности эсциталопрама в дозе 20 мг/день было продемонстрировано в рандомизированном исследовании эффективности с 24 до 76 недель у 373 пациентов, которые ответили на лечение в течение первых 12 недель.

Обсессивно-компульсивное расстройство

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании эсциталопрам в дозе 20 мг/день был лучше в сравнении с плацебо (по общему баллу Y-BOCS) через 12 недель. Через 24 недели эсциталопрам в дозе 10 и 20 мг/день превзошел плацебо.

Эффективность эсциталопрама в дозе 10 и 20 мг/день в предотвращении рецидивов была продемонстрирована у пациентов с положительным ответом в течение 16-недельного открытого периода лечения, с последующим включением в рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый период лечения

в течение 24 недель.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция препарата почти полная и не зависит от приема пищи. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 4 часа после многократного приема. Ожидается, что, как и в случае с рацемическим циталопрамом, абсолютная биодоступность эсциталопрама составит около 80%.

Распределение

Кажущийся объем распределения после приема внутрь составляет от 12 до 26 л/кг. Связывание эсциталопрама и его основных метаболитов с белками плазмы крови человека ниже 80%.

Биотрансформация

Эсциталопрам метаболизируется в печени до деметилированного и дидеметилированного метаболитов. Оба метаболита являются фармакологически активными. Альтернативно азот может быть окислен до метаболита N-оксида. Основное вещество и его метаболиты частично выделяются в форме глюкуронидов. После многократного приема средние концентрации деметил- и дидеметил- метаболитов обычно составляют 28-31% и менее 5%, соответственно, от концентрации эсциталопрама. Биотрансформация эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изофермента CYP2C19. Возможно некоторое участие изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

Элиминация

Период полувыведения после многократного приема составляет около 30 часов. Плазменный клиренс после приема внутрь составляет около 0,6 л/мин. У основных метаболитов эсциталопрама период полувыведения более продолжителен. Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью (метаболический путь) и почками; большая часть препарата выводится в виде метаболитов с мочой.

Линейность

Фармакокинетика эсциталопрама линейная. Равновесная концентрация в плазме достигается примерно через 1 неделю. Средняя равновесная концентрация составляет 50 нмоль/л (в диапазоне от 20 до 125 нмоль/л) и достигается при суточной дозе 10 мг.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста эсциталопрам выводится медленнее по сравнению с пациентами молодого возраста. Системная экспозиция (AUC) у пациентов пожилого возраста на 50% больше, чем у молодых здоровых добровольцев (см. раздел 4.2).

Сниженная функция печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (степень А и В по Чайлд-Пью) период полувыведения эсциталопрама увеличивался в два раза, а экспозиция была на 60% больше по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

Сниженная функция почек

При приеме рацемического циталопрама у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 10-53 мл/мин) наблюдался более длительный период полувыведения и небольшое увеличение экспозиции. Плазменные концентрации метаболитов в крови не изучались, однако они могут быть повышены (см. раздел 4.2).

Полиморфизм

У пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 плазменная концентрация эсциталопрама была в два раза выше, чем у пациентов с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений экспозиции у пациентов со слабой активностью изофермента CYP2D6 обнаружено не было (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Полный стандартный объем доклинических исследований с эсциталопрамом не проводился, поскольку токсикокинетические и токсикологические исследования эсциталопрама и циталопрама, проведенные на крысах, продемонстрировали сопоставимые результаты.

В сравнительных токсикологических исследованиях на крысах эсциталопрам и циталопрам оказывали токсическое действие на сердце, включая застойную сердечную недостаточность, после лечения в течение нескольких недель при использовании доз, которые вызывали общую токсичность. Кардиотоксичность, по-видимому, коррелирует с пиковыми концентрациями в плазме, а не с системной экспозицией (AUC). Пиковые концентрации в плазме, при которых эффект отсутствовал, превышали таковые при клиническом применении в 8 раз, в то время как системная экспозиция (AUC) для эсциталопрама была только в 3-4 раза выше, чем AUC при клиническом применении.

Для циталопрама значения AUC для S-энантиомера были в 6-7 раз выше, чем AUC, достигнутые при клиническом применении. Результаты, вероятно, связаны со значительным влиянием на биогенные амины, т.е. вторичный по отношению к первичному фармакологическому эффекту, приводящий к гемодинамическому эффекту (уменьшению коронарного кровотока) и ишемии. Однако точный механизм кардиотоксичности у крыс неясен. Клинический опыт применения циталопрама и опыт клинических испытаний эсциталопрама не указывают на то, что эти результаты имеют клиническую корреляцию.

Повышенное содержание фосфолипидов наблюдалось в некоторых тканях крыс, например, в легких, придатках яичка и печени, после длительного применения эсциталопрама и циталопрама. Данные изменения в придатках яичка и печени наблюдались при воздействии доз, схожих с таковым у человека. Эффект обратим после прекращения лечения. Накопление фосфолипидов (фосфолипидоз) у животных характерно для многих катионных амфифильных лекарственных препаратов. Неизвестно, имеет ли это явление какое-либо существенное значение для человека.

В исследовании репродуктивной токсичности на крысах наблюдались эмбриотоксические эффекты (снижение массы плода и обратимая задержка оссификации) при более высоком AUC, чем при клиническом применении. Увеличения частоты пороков развития отмечено не было. Пред- и постнатальные исследования показали снижение выживаемости в период лактации при более высоком AUC, чем при клиническом применении.

Данные исследований на животных показали, что циталопрам вызывает снижение индекса фертильности и индекса беременности, уменьшение числа имплантаций, влияет на качество спермы при воздействии, значительно превышающем воздействие на человека. Для эсциталопрама отсутствуют данные исследований на животных, относящиеся к этому аспекту.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

кремния диоксид коллоидный безводный (Aerosil 200 Pharma) (E551)

кроскармеллоза натрия (As-Di-Sol) (E468)

магния стеарат (E470b)

тальк (E553b)

целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102) (E460)

целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101) (E460)

опадрай белый Y-1-7000

Состав оболочки (опадрай белый Y-1-7000): гидроксипропилметилцеллюлоза (E464), титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль 400) (E1521).

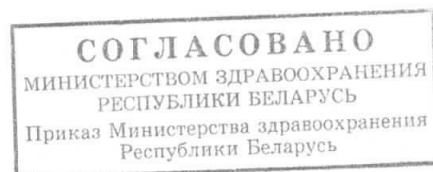
2200 Б-2021

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить контурные ячейковые упаковки в картонной пачке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну, две или три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Произведено: «Джубилант Дженерикс Лимитед», Индия.

Расфасовано и упаковано: РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**