

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## ФЕЛІЗ С

### **Склад:**

*діюча речовина:* есциталопрам;

1 таблетка містить есциталопраму оксалату еквівалентно есциталопраму 10 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 400, титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від білого до майже білого кольору, з лінією розлому з обох боків, що розділяє тиснення «11» і «36» з одного боку і «10» з іншого.

### **Фармакотерапевтична група.**

Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Код АТХ N06A B10.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Есциталопрам – це селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), який характеризується високою афінністю до основного зв'язуючого сайту. Він також зв'язується з алостеричним сайтом транспортера серотоніну, при цьому афінність до цієї ділянки у 1000 разів нижча.

Есциталопрам не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів, включаючи серотонінові 5-НТ<sub>1А</sub>-, 5-НТ<sub>2</sub>-рецептори, дофамінові D<sub>1</sub>- і D<sub>2</sub>-рецептори, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H<sub>1</sub>-, мускаринові холінергічні, бензодіазепінові та опіатні рецептори.

Інгібування зворотного захоплення 5-НТ є єдиним можливим механізмом дії, який може пояснювати фармакологічні та клінічні ефекти есциталопраму.

## *Фармакодинамічні ефекти*

В одному подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показників ЕКГ у здорових добровольців подовження інтервалу QTc (скоригованого за формулою Фрідерічіа) від вихідного значення становило 4,3 мс (90 % ДІ (довірчий інтервал): 2,2; 6,4) при застосуванні лікарського засобу в дозі 10 мг на добу та 10,7 мс (90 % ДІ: 8,6; 12,8) при застосуванні дози, вищої за терапевтичну, – 30 мг на добу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Передозування», «Побічні реакції»).

## *Клінічна ефективність.*

### *Великі депресивні епізоди.*

Ефективність есциталопраму у лікуванні великих депресивних епізодів у гострий період була показана у 3 з 4 подвійно сліпих, плацебо-контрольованих, короткострокових (8-тижневих) досліджень. У довгостроковому дослідженні профілактики рецидиву 274 пацієнти, які під час початкової 8-тижневої відкритої фази дослідження відповіли на лікування есциталопрамом у дозі 10 мг на добу або 20 мг на добу, були рандомізовані для продовження прийому есциталопраму у тій самій дозі або плацебо протягом періоду до 36 тижнів. У цьому дослідженні у пацієнтів, які продовжували отримувати есциталопрам, спостерігався статистично значущо більш тривалий період часу до виникнення рецидиву протягом наступних 36 тижнів порівняно з тими пацієнтами, які отримували плацебо. *Соціальний тривожний розлад.*

Есциталопрам виявився ефективним для лікування соціального тривожного розладу як у трьох короткострокових (12-тижневих) дослідженнях, так і у 6-місячному дослідженні профілактики рецидиву. У 24-тижневому дослідженні оптимальної дози була продемонстрована ефективність есциталопраму в дозах 5 мг, 10 мг та 20 мг.

### *Генералізований тривожний розлад.*

Есциталопрам у дозах 10 мг на добу та 20 мг на добу був ефективним у 4 з 4 плацебо-контрольованих досліджень.

Згідно з об'єднаними даними трьох досліджень з подібним дизайном, в яких у сукупності взяв участь 421 пацієнт, що отримували есциталопрам, та 419 пацієнтів, що отримували плацебо, на лікування відповіли 47,5 % та 28,9 % пацієнтів відповідно, а ремісія настала у 37,1 % та 20,8 % пацієнтів відповідно. Стійкий ефект спостерігався з першого тижня лікування.

Підтримуючий ефект есциталопраму в дозі 20 мг на добу був продемонстрований у 24-76-тижневому рандомізованому дослідженні підтримуючого ефекту лікування, в якому взяли участь 373 пацієнти, що відповіли на лікарський засіб під час початкового 12-тижневого лікування у відкритому режимі.

### *Обсесивно-компульсивний розлад.*

У рандомізованому подвійно сліпому клінічному дослідженні есциталопрам у дозі 20 мг на добу продемонстрував відмінність від плацебо за загальною кількістю балів за шкалою Y-BOCS (Шкала для оцінки обсесивно-компульсивного розладу Йельського і Браунівського університетів) через 12 тижнів лікування. Через 24 тижні зафіксовано переваги застосування есциталопраму як у дозі 10 мг на добу, так і у дозі 20 мг на добу порівняно з плацебо.

Ефективність лікарського засобу у профілактиці рецидивів була продемонстрована для есциталопраму в дозах 10 мг на добу і 20 мг на добу у пацієнтів, які відповіли на есциталопрам у 16-тижневому відкритому періоді та були включені у 24-тижневий рандомізований подвійно сліпий плацебо-контрольований період.

*Фармакокінетика.* Абсорбція практично повна і не залежить від вживання їжі. Максимальна концентрація у плазмі крові ( $T_{max}$ ) досягається через 4 години після прийому.

Як і для рацемічного циталопраму, абсолютна біодоступність есциталопраму очікується на рівні приблизно 80 %.

*Розподіл.*

Уявний об'єм розподілу ( $V_{d,\beta}/F$ ) після перорального прийому лікарського засобу становить приблизно від 12 до 26 л/кг. Біодоступність есциталопраму становить приблизно 80 %. Зв'язування есциталопраму та його основних метаболітів з білками – нижче 80 %.

*Біотрансформація.*

Метаболізм відбувається у печінці до метаболітів, що деметилуються та дидеметилуються. Обидва вони є фармакологічно активними. Як альтернатива можливе окиснення азоту з утворенням N-оксидного метаболіту. Як вихідна сполука, так і метаболіти частково екскретуються у вигляді глюкуронідів. При багатократному прийомі лікарського засобу середні концентрації деметильованого та дидеметильованого метаболітів зазвичай становлять відповідно 28–31 % і < 5 % від концентрації есциталопраму. Біотрансформація есциталопраму до деметильованого метаболіту опосередковується переважно CYP2C19. Можлива деяка участь у цьому процесі ферментів CYP3A4 та CYP2D6.

*Елімінація.*

Період напіввиведення ( $t_{1/2\beta}$ ) лікарського засобу становить приблизно 30 годин. Кліренс ( $Cl_{oral}$ ) при пероральному прийомі становить приблизно 0,6 л/хв. В основних метаболітів період напіввиведення довший. Есциталопрам та його основні метаболіти виводяться через печінку (метаболічний шлях) і нирками. Більша частина дози виводиться у вигляді метаболітів зі сечею.

*Лінійність.*

Кінетика есциталопраму лінійна. Рівноважна концентрація досягається приблизно через 1 тиждень. Середні рівноважні концентрації, які становлять 50 нмоль/л (діапазон: 20-125 нмоль/л), досягаються при застосуванні добової дози 10 мг.

*Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів віком від 65 років есциталопрам виводиться повільніше, ніж у молодих пацієнтів. Системна експозиція (AUC) у здорових добровольців літнього віку приблизно на 50 % вища за таку у молодих здорових добровольців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Печінкова недостатність.*

У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (класи А і В за Чайлдом-П'ю) період напіввиведення був у два рази довшим, а AUC на 60 % вища, ніж у осіб з нормальною функцією печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Ниркова недостатність.*

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок ( $CL_{cr}$  10-53 мл/хв) при застосуванні рацемічного есциталопраму спостерігався довший період напіввиведення та дещо більша експозиція. Концентрація метаболітів у плазмі крові не досліджена, але може бути підвищеною (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Поліморфізм.*

Пацієнти зі слабкою метаболічною функцією CYP2C19 мали вдвічі вищу концентрацію есциталопраму у плазмі крові, ніж пацієнти з нормальною функцією CYP2C19. Значних змін експозиції при зниженій функції CYP2D6 не відзначалося (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, obsесивно-компульсивних розладів.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів лікарського засобу; одночасне лікування неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (інгібітори MAO), наприклад моклобеміду або оборотного неселективного інгібітора MAO лінезоліду, оскільки існує ризик розвитку серотонінового синдрому, що проявляється збудженням, тремором, гіпертермією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Подовження інтервалу QT або вроджений синдром довгого QT. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, та з пімозидом. Есциталопрам протипоказано застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які здатні подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Фармакодинамічні взаємодії.*

#### Протипоказані комбінації.

#### *Неселективні незворотні інгібітори MAO.*

Повідомлялося про випадки серйозних реакцій у пацієнтів, які приймали СИЗС у комбінації з неселективним незворотним інгібітором MAO, та у пацієнтів, які щойно закінчили лікування СИЗС і розпочали прийом інгібітора MAO. У деяких випадках розвинувся серотоніновий синдром. Комбінація есциталопраму з неселективними незворотними інгібіторами MAO

протипоказана. Лікування есциталопрамом слід починати через 14 днів після відміни незворотного інгібітора MAO. Лікування неселективними незворотними інгібіторами MAO слід починати не раніше ніж через 7 днів після припинення прийому есциталопраму.

*Пімозид.* Комбінація пімозиду і рацемічного циталопраму призводила до середнього подовження інтервалу QTc приблизно на 10 мсек. Унаслідок взаємодії есциталопраму з низькими дозами пімозиду та посилення побічної дії останнього одночасне застосування цих лікарських засобів протипоказане.

#### *Подовження інтервалу QT.*

Фармакокінетичних та фармакодинамічних досліджень есциталопраму в комбінації з іншими лікарськими засобами, що збільшують інтервал QT, не проводили. Не можна виключати сумарний ефект есциталопраму та цих лікарських засобів. Тому супутній прийом есциталопраму з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, такими як протиаритмічні засоби класу IA та III, нейролептики (наприклад, похідні фенотіазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, певні протимікробні засоби (наприклад, спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин внутрішньовенний, пентамідин, протималарійні препарати, зокрема галофантрин), певні антигістамінні лікарські засоби (астемізол, мізоластин), протипоказаний.

#### Комбінації, що потребують обережності.

*Оборотний селективний інгібітор MAO типу А (моклобемід).* Унаслідок ризику розвитку серотонінового синдрому комбінація есциталопраму з інгібітором MAO типу А, таким як моклобемід, протипоказана. Якщо доведена необхідність цієї комбінації, спочатку слід призначати мінімальні рекомендовані дози з ретельним клінічним моніторингом. *Антибіотик лінезолід* не рекомендується призначати пацієнтам, які приймають есциталопрам. Якщо така комбінація необхідна, лікування розпочинають мінімальною рекомендованою дозою з обов'язковим ретельним клінічним моніторингом.

*Селегілін.* Комбінація зі селегіліном (необоротний інгібітор MAO типу Б) вимагає обережності через ризик розвитку серотонінового синдрому. Існує досвід безпечної комбінації селегіліну в дозі до 10 мг на добу з рацемічним циталопрамом.

*Серотонінергічні засоби.* Одночасне застосування зі серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад, із трамадолом, суматриптаном та іншими триптанами) може призвести до розвитку серотонінового синдрому.

*Лікарські засоби, що знижують судомний поріг.* СИЗС можуть знижувати судомний поріг. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні лікарських засобів, що знижують судомний поріг, наприклад антидепресантів (трициклічні, СИЗС), нейролептиків (фенотіазини, тіоксантени, бутирофенони), мефлохіну, бупропіону і трамадолу.

*Літій, триптофан.* Оскільки зареєстровано випадки підсилення дії при сумісному застосуванні СИЗС і літію або триптофану, рекомендується з обережністю призначати ці лікарські засоби одночасно.

*Звіробій.* Одночасне застосування СИЗС та рослинних лікарських засобів, що містять звіробій, може призвести до підвищення частоти побічних реакцій.

*Антикоагулянти.* Можлива зміна ефектів пероральних антикоагулянтів унаслідок одночасного застосування з есциталопрамом. Пацієнтам, які приймають пероральні антикоагулянти, необхідно провести ретельний моніторинг системи згортання крові перед і після застосування есциталопраму.

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може посилити схильність до кровотечі.

*Алкоголь.* Есциталопрам не вступає у фармакодинамічну або фармакокінетичну взаємодію з алкоголем. Однак, як і з іншими психотропними лікарськими засобами, комбінація з алкоголем є небажаною.

*Лікарські засоби, що спричиняють гіпокаліємію/гіпомagneмію.* При супутньому застосуванні лікарських засобів, що спричиняють гіпокаліємію/гіпомagneмію, необхідно бути обережними, оскільки можливе збільшення ризику розвитку злоякісної аритмії. *Фармакокінетичні взаємодії.*

*Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику есциталопраму.*

Метаболізм есциталопраму головним чином опосередкований CYP2C19. Також у метаболізмі можуть бути задіяні ферменти CYP3A4 і CYP2D6, хоча й меншою мірою. Частковим каталізатором метаболізму основного метаболіту S-DCT (деметильованого есциталопраму) вважається ізофермент CYP2D6.

Сумісне застосування есциталопраму та омепразолу 30 мг 1 раз на добу (CYP2C19 інгібітора) призводить до помірного (приблизно на 50 %) підвищення концентрації есциталопраму в плазмі крові.

Сумісне призначення есциталопраму та циметидину 400 мг 2 рази на добу (помірний загальний інгібітор ферментів) приблизно на 70 % підвищує концентрацію есциталопраму в плазмі крові.

Таким чином, при одночасному застосуванні есциталопраму з інгібіторами CYP2C19 (наприклад, із омепразолом, езомепразолом, флувоксаміном, лансопризолом, тиклопідіном) або з циметидином слід бути обережними. При одночасному застосуванні з вищезазначеними лікарськими засобами може виникнути потреба у зменшенні дози есциталопраму.

*Вплив есциталопраму на фармакокінетику інших лікарських засобів.* Есциталопрам є інгібітором ензиму CYP2D6.

Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні есциталопраму з лікарськими засобами, що метаболізуються головним чином цим ферментом і мають вузький терапевтичний індекс, наприклад із флекаїнідом, пропafenоном і метопрололом (при серцевій недостатності), або з деякими лікарськими засобами, що впливають на центральну нервову систему (ЦНС) та метаболізуються головним чином CYP2D6, наприклад такими антидепресантами як дезипрамін, кломіпрамін і нортриптилін, такими антипсихотиками як рисперидон, тіорідазин і галоперидол. Можлива корекція дози. Комбінація з дезипраміном або метопрололом призводила до дворазового підвищення рівня в плазмі крові цих двох лікарських засобів.

Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні даного лікарського засобу з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C19.

## **Особливості застосування.**

Нижчезазначені особливості застосування стосуються терапевтичної групи СІЗЗС.

### *Педіатричні пацієнти.*

Есциталопрам не слід застосовувати для лікування дітей. Суїцидальна поведінка (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) та ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) частіше спостерігалися у клінічних дослідженнях серед дітей, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Якщо на підставі клінічної потреби все ж приймається рішення про лікування, слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо появи суїцидальних симптомів. Крім того, відсутні довгострокові дані безпеки в педіатричній популяції щодо росту, дорослішання та когнітивного й поведінкового розвитку.

*Парадоксальна тривога.* У деяких пацієнтів з панічними розладами на початку лікування СІЗЗС може спостерігатися посилення тривоги. Подібна парадоксальна реакція зазвичай зникає протягом двох тижнів лікування. Щоб зменшити ймовірність виникнення анксиогенного ефекту, рекомендуються низькі початкові дози.

*Судомні напади.* Необхідно відмінити лікарський засіб у разі, якщо у пацієнта судомний напад розвинувся вперше або якщо напади частішають (у пацієнтів зі встановленим діагнозом епілепсії). Слід уникати застосування СІЗЗС пацієнтам із нестабільною епілепсією, а пацієнтам із контрольованою епілепсією – забезпечити пильний нагляд. *Манії.* СІЗЗС слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з манією/гіпоманією в анамнезі. При появі маніакального стану СІЗЗС слід відмінити. *Цукровий діабет.* У пацієнтів з цукровим діабетом лікування СІЗЗС може змінювати глікемічний контроль (гіпоглікемія або гіперглікемія). Дозування інсуліну та/або перорального гіпоглікемічного засобу може потребувати корекції.

*Суїцид, суїцидальні думки або клінічне погіршення.* Депресія пов'язана з ризиком суїцидальних думок, самотравмування та суїциду. Цей ризик існує аж до досягнення стійкої ремісії. Оскільки покращення стану може бути не досягнуте протягом перших тижнів лікування або більше, слід ретельно спостерігати за пацієнтами до покращення їхнього стану. Відомо, що ризик суїциду може підвищуватися на ранніх стадіях одужання. Інші стани, при яких застосовують есциталопрам, також можуть бути пов'язані з ризиком суїцидальної поведінки. Крім того, такі стани можуть бути коморбідними з великим депресивним розладом. Ці застереження стосуються також лікування хворих з іншими психічними розладами.

Пацієнти з анамнезом суїцидальної поведінки ще до початку лікування мають найвищий ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб і потребують пильного спостереження протягом лікування. Метааналіз досліджень із використанням есциталопраму виявив підвищений ризик суїцидальної поведінки серед пацієнтів віком до 25 років, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, які приймали плацебо. Пильний нагляд за пацієнтами з високим ризиком особливо необхідний на початку лікування та при зміні дози. Пацієнтів та осіб, які за ними доглядають, слід попередити про необхідність спостереження щодо будь-якого погіршення стану, суїцидальної поведінки або думок і незвичних змін у поведінці, а також про необхідність негайного звернення до лікаря у разі розвитку цих симптомів.

*Акатизія.* Застосування СІЗЗС/інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) пов'язане з розвитком акатизії – стану, що характеризується неприємним виснажливим відчуттям неспокою та потребою рухатися і часто супроводжується нездатністю

сидіти або стояти на одному місці. Такий стан найбільш імовірний протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози може погіршити стан пацієнтів, у яких розвинулися такі симптоми.

**Гіпонатріємія.** Гіпонатріємія, можливо пов'язана з порушенням секреції антидіуретичного гормону (АДГ), на тлі прийому СІЗЗС виникає рідко і зазвичай зникає після відміни терапії. СІЗЗС слід з обережністю призначати пацієнтам групи ризику (літній вік, наявність цирозу печінки або одночасне застосування лікарських засобів, що спричиняють гіпонатріємію).

**Крововиливи.** При прийомі СІЗЗС можливий розвиток шкірних кровотеч (екхімоз і пурпура). Необхідно з обережністю застосовувати СІЗЗС пацієнтам, які приймають одночасно антикоагулянти і лікарські засоби, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, атипіві антипсихотичні засоби, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, ацетилсаліцилову кислоту та НПЗЗ, дипіридабол і тиклопідин), а також пацієнтам зі схильністю до кровотеч. СІЗЗС та СІЗЗСН можуть збільшити ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»).

**ЕСТ (електросудомна терапія).** Клінічний досвід одночасного застосування СІЗЗС та ЕСТ обмежений, тому рекомендується застосовувати лікарський засіб з обережністю.

**Оборотні селективні інгібітори MAO типу А.** Комбінувати есциталопрам та інгібітори MAO типу А протипоказано через ризик виникнення серотонінового синдрому.

**Серотоніновий синдром.** Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні есциталопраму з лікарськими засобами, що чинять серотонінергічну дію, такими як суматриптан або інші триптани, трамадол і триптофан.

У пацієнтів, які приймають СІЗЗС одночасно зі серотонінергічними лікарськими засобами, у поодиноких випадках може розвинутися серотоніновий синдром. На його розвиток може вказувати комбінація таких симптомів як ажитація, тремор, міоклонус, гіпертермія. Якщо виникла така ситуація, то СІЗЗС і серотонінергічні лікарські засоби необхідно терміново відмінити і призначити симптоматичне лікування.

**Звіробій.** Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних лікарських засобів, що містять звіробій, може призвести до підвищення частоти побічних реакцій.

**Симптоми відміни.** Симптоми відміни при закінченні лікування, особливо раптового, є поширеними. Відомо, що у дослідженнях при припиненні лікування побічні реакції виникали приблизно у 25 % пацієнтів, яких приймали есциталопрам, та у 15 % пацієнтів, які приймали плацебо. Ризик симптомів відміни може залежати від кількох факторів, у т. ч. від тривалості та дози, швидкості зниження дози. Запаморочення, сенсорні порушення (у т. ч. парестезії, відчуття удару струмом), розлади сну (у т. ч. безсоння, яскраві сновидіння), збудження або тривога, нудота та/або блювання, тремор, сплутаність свідомості, підвищене потовиділення, головний біль, діарея, посилене серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і порушення зору є найчастішими реакціями. Зазвичай ці симптоми є легкими або середніми за тяжкістю, але у деяких пацієнтів можуть бути тяжкими. Вони зазвичай виникають протягом перших кількох днів після припинення лікування, але були дуже рідкісні повідомлення про подібні симптоми у пацієнтів, які випадково пропустили дозу. Як правило, симптоми відміни минають протягом 2 тижнів, однак у деяких пацієнтів можуть тривати більше (2-3 місяці або більше). Таким чином, рекомендується поступове припинення лікування есциталопрамом шляхом зниження дози протягом кількох

тижнів або місяців, залежно від стану пацієнта.

*Сексуальна дисфункція.* СІЗЗС/інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ІЗЗСН) можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Були повідомлення про тривалі сексуальні дисфункції, де симптоми продовжувалися, незважаючи на припинення прийому СІЗЗС/ІЗЗСН.

*Ішемічна хвороба серця.* Через обмеження клінічного досвіду рекомендується обережність у разі застосування лікарського засобу пацієнтам із коронарною хворобою серця. *Подовження інтервалу QT.* Виявлено, що есциталопрам спричиняє дозозалежне подовження інтервалу QT. Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT та вентрикулярної аритмії, включаючи *torsade de pointes*, переважно у пацієнтів жіночої статі з гіпокаліємією або раніше існуючим подовженням інтервалу QT, або іншими серцевими захворюваннями. Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам із вираженою брадикардією або пацієнтам з нещодавно перенесеним гострим інфарктом міокарда чи некомпенсованою серцевою недостатністю. Електролітні розлади, такі як гіпокаліємія та гіпомагніємія, підвищують ризик виникнення злоякісної аритмії, і їх слід коригувати до початку лікування есциталопрамом.

У пацієнтів зі стабільним серцевим захворюванням до початку лікування слід переглянути ЕКГ. При виникненні ознак серцевої аритмії під час лікування есциталопрамом потрібно припинити терапію і зробити ЕКГ.

*Закритокутова глаукома.* СІЗЗС, у тому числі есциталопрам, можуть впливати на розмір зіниці.

Цей мідріатичний ефект потенційно може звузити кут передньої камери ока, що, зі свого боку, може спричинити підвищення внутрішньоочного тиску та розвиток закритокутової глаукоми, особливо у схильних до цього пацієнтів. Тому есциталопрам слід з обережністю застосовувати пацієнтам із закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі. *Важлива інформація про допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, тобто він практично не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Дані щодо застосування есциталопраму при лікуванні вагітних обмежені. Есциталопрам протипоказаний вагітним, за винятком випадків, коли після ретельного розгляду всіх недоліків і переваг була чітко доведена необхідність призначення лікарського засобу. Рекомендується ретельне обстеження новонароджених, матері яких приймали есциталопрам протягом вагітності, особливо в третьому триместрі. Необхідно уникати раптового припинення застосування лікарського засобу в період вагітності. У новонароджених, матері яких приймали СІЗЗС/ІЗЗСН на пізніх стадіях вагітності, можливе виникнення таких симптомів: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, коливання температури тіла, проблеми під час годування, блювання, гіпоглікемія, артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія, гіперрефлексія, тремор, нервові збудження, дратівливість, апатичність, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном. Ці симптоми можуть розвинути внаслідок як серотонінергічних

ефектів, так і бути ознаками синдрому відміни. У більшості випадків прояви ускладнень виникають відразу або через незначний час (< 24 годин) після пологів.

Епідеміологічні дані показали, що застосування СІЗЗС вагітним може підвищувати ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (до 5 випадків на 1000 вагітних). У загальній популяції виникає від 1 до 2 випадків на 1000 вагітних. Дані спостережень вказують на підвищений ризик (менш ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після застосування впливу СІЗЗС/СІЗЗСН протягом місяця до народження (див. розділи «Особливі застосування», «Побічні реакції»).

*Період годування груддю.* Оскільки есциталопрам проникає у грудне молоко, протягом лікування не рекомендується годування груддю.

*Фертильність.* Деякі СІЗЗС можуть впливати на якість сперми. Повідомлення про застосування деяких СІЗЗС показали, що вплив на якість сперми у людини є оборотним. Вплив на фертильність у людини досі не спостерігався.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Хоча есциталопрам не впливає на інтелектуальне або психомоторне функціонування, будь-який психоактивний засіб може порушувати навички або здатність розсудливого мислення. Слід попередити пацієнтів про потенційний ризик впливу на керування автотранспортом або іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Безпека застосування доз понад 20 мг на добу не була встановлена.

Лікарський засіб застосовують дорослим внутрішньо 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

*Великий депресивний епізод.*

Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта добову дозу можна збільшити до максимальної – 20 мг.

Антидепресивний ефект зазвичай настає через 2-4 тижні. Після зникнення симптомів необхідно продовжувати лікування протягом щонайменше 6 місяців з метою зміцнення ефекту.

*Панічні розлади з агорафобією або без неї.*

Протягом першого тижня рекомендується початкова доза 5 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) на добу перед тим, як збільшити до 10 мг на добу. Дозу можна в подальшому збільшити до максимальної – 20 мг на добу, залежно від індивідуальної чутливості пацієнта.

Максимальний ефект при лікуванні панічних розладів досягається через 3 місяці.

Термін лікування становить декілька місяців і залежить від тяжкості захворювання. *Соціальні тривожні розлади (соціальна фобія).*

Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта рекомендується підвищити добову дозу до максимальної – 20 мг на добу.

Полегшення симптомів зазвичай відбувається через 2-4 тижні лікування. Рекомендується продовжити лікування протягом 3 місяців для зміцнення ефекту. Доведено, що тривале лікування протягом 6 місяців попереджує рецидив і може призначатися індивідуально; слід регулярно оцінювати переваги лікування.

#### *Генералізовані тривожні розлади.*

Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості дозу можна збільшити максимум до 20 мг на добу.

Рекомендується продовжити лікування протягом 3 місяців для зміцнення ефекту. Доведено, що тривале лікування протягом 6 місяців попереджує рецидив і може призначатися індивідуально, слід регулярно оцінювати переваги лікування.

#### *Обсесивно-компульсивні розлади (ОКР)*

Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості дозу можна збільшити до 20 мг на добу. ОКР – хронічне захворювання, лікування має тривати достатній період для забезпечення повного зникнення симптомів, який може становити кілька місяців або навіть більше.

#### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).*

Початкова доза повинна становити половину звичайної рекомендованої дози. Рекомендована добова доза для пацієнтів літнього віку дорівнює 5 мг (застосовувати у відповідному дозуванні). Залежно від індивідуальної чутливості та тяжкості депресії добову дозу можна збільшити до максимальної – 10 мг на добу.

#### *Ниркова недостатність*

У разі наявності ниркової недостатності легкого та помірного ступеня обмежень немає. З обережністю необхідно застосовувати есциталопрам пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

#### *Зниження функції печінки.*

Рекомендована початкова доза протягом перших двох тижнів лікування становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу можна збільшити до 10 мг на добу. *Знижена активність ізоферменту CYP2C19*

Для пацієнтів зі слабкою активністю ізоферменту CYP2C19 рекомендована початкова доза протягом перших двох тижнів лікування становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу можна збільшити до 10 мг на добу.

#### *Припинення лікування.*

Слід уникати раптового припинення лікування. При припиненні лікування есциталопрамом дозу потрібно знижувати поступово протягом 1-2 тижнів, щоб уникнути можливих симптомів відміни. Якщо після зменшення дози або припинення лікування виникають небажані реакції, можна відновити раніше призначену дозу. У подальшому лікар може продовжити зменшувати

дозу, але більш поступово.

### *Діти.*

Антидепресанти не можна призначати для лікування дітей. Суїцидальна поведінка (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) і ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) частіше спостерігається у дітей та підлітків, які приймають антидепресанти, порівняно з тими, які приймають плацебо. Якщо з клінічних міркувань рішення про призначення антидепресантів все-таки прийнято, потрібно забезпечити ретельне спостереження щодо появи суїцидальних настроїв у пацієнта. Немає даних про подальшу безпеку для дітей та підлітків щодо росту, статевого дозрівання, когнітивного і поведінкового розвитку.

### **Передозування.**

*Токсичність.* Дані про передозування есциталопраму обмежені. Більшість випадків спричинено одночасним передозуванням іншими лікарськими засобами. В основному спостерігалися легкі симптоми або безсимптомність передозування. Повідомлення про летальні наслідки передозування есциталопраму є винятковими, більшість із них включає одночасне передозування іншими лікарськими засобами. Прийом доз у межах 400-800 мг есциталопраму не спричиняв будь-яких тяжких симптомів.

*Симптоми.* Передозування есциталопраму проявляється головним чином симптомами з боку ЦНС (від запаморочення, тремору та ажитації до рідкісних випадків серотонінового синдрому, судом і коми), шлунково-кишкової системи (нудота/блювання), серцево-судинної системи (артеріальна гіпотензія, тахікардія, подовження інтервалу QT, аритмія) та порушенням електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія).

*Лікування.* Специфічного антидоту не існує. Слід забезпечити прохідність дихальних шляхів, адекватну оксигенацію та підтримати респіраторну функцію. Провести промивання шлунка та застосувати активоване вугілля. Промивання шлунка слід провести якомога швидше після перорального прийому лікарського засобу. Потрібен постійний моніторинг серцевих та життєво важливих функцій разом зі симптоматичним підтримуючим лікуванням.

У разі передозування моніторинг ЕКГ рекомендується пацієнтам із застійною серцевою недостатністю/брадіаритмією, пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, або пацієнтам із зміненим метаболізмом, наприклад із печінковою недостатністю.

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції найчастіше спостерігаються протягом першого або другого тижня лікування та зазвичай їх частота й інтенсивність поступово зменшуються при подальшому лікуванні.

Побічні реакції, відомі для лікарських засобів класу СІЗЗС та есциталопраму, які спостерігались у процесі плацебо-контрольованих досліджень та під час медичного застосування, подані за системами органів і частотою в таблиці нижче. Частота визначається як: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідкісні ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкісні ( $< 1/10000$ ) або частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Система, орган, клас	Частота	Реакція
З боку крові та лімфатичної системи	Частота невідома	Тромбоцитопенія
З боку імунної системи	Рідкісні	Анафілактичні реакції
З боку ендокринної системи	Частота невідома	Порушення секреції антидіуретичного гормону.
З боку обміну речовин, метаболізму	Часті	Зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла.
	Нечасті	Зменшення маси тіла.
	Частота невідома	Гіпонатріємія, анорексія <sup>2</sup>
З боку психіки	Часті	Тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо. Жінки: аноргазмія
	Нечасті	Скреготіння зубами, збудження, нервозність, панічні напади, сплутаність свідомості.
	Рідкісні	Агресія, деперсоналізація, галюцинації
	Частота невідома	Манія, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка <sup>1</sup>
З боку нервової системи	Дуже часті	Головний біль.
	Часті	Безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор
	Нечасті	Порушення смаку, порушення сну, непритомність.
	Рідкісні	Серотоніновий синдром
	Частота невідома	Дискінезія, рухові розлади, судоми, психомоторний неспокій/акатизія <sup>2</sup>
З боку органів зору	Нечасті	Розширення зіниці, затуманення зору
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Нечасті	Дзвін у вухах
З боку серцево-судинної системи	Нечасті	Тахікардія
	Рідкісні	Брадикардія
	Частота невідома	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, шлуночкова аритмія, включаючи <i>torsade de pointes</i> , ортостатична гіпотензія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часті	Синусит, позіхання
	Нечасті	Носова кровотеча
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часті	Нудота
	Часті	Діарея, запор, блювання, сухість у роті
	Нечасті	Шлунково-кишкові кровотечі (в т. ч. ректальні)
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Частота невідома	Гепатит, зміни функціональних печінкових тестів

З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часті	Посилене потовиділення
	Нечасті	Висипи, облісіння, кропив'янка, свербіж
	Частота невідома	Синці, набряки
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Часті	Артралгія, міалгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Частота невідома	Затримка сечовипускання
З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз	Часті	Чоловіки: розлади еякуляції, імпотенція
	Нечасті	Жінки: метрорагія, менорагія
	Частота невідома	Галакторея. Чоловіки: пріапізм. Жінки: післяпологові кровотечі <sup>3</sup>
Загальні розлади	Часті	Втома, пірексія
	Нечасті	Набряк

<sup>1</sup> Про випадки суїцидальних думок та поведінки повідомлялося протягом лікування есциталопрамом або незабаром після його припинення.

<sup>2</sup> Такі випадки відомі для лікарських засобів усього класу СІЗЗС.

<sup>3</sup> Про такі випадки повідомлялося для терапевтичного класу СІЗЗС або СІЗЗСН (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Особливості застосування»).

*Подовження інтервалу QT.* У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT та шлуночкових аритмій, у тому числі поліморфної шлуночкової тахікардії (*torsade de pointes*), переважно у жінок, у пацієнтів з гіпокаліємією та у пацієнтів з раніше існуючим подовженим інтервалом QT чи іншими захворюваннями серця (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Передозування»).

*Ефекти класу.* Епідеміологічні дослідження, проведені переважно за участю пацієнтів віком від 50 років, продемонстрували збільшення ризику переломів кісток у пацієнтів, які отримують СІЗЗС та трициклічні антидепресанти. Механізм, який призводить до такого збільшення ризику, наразі невідомий.

*Симптоми відміни.* Припинення лікування СІЗЗС (особливо раптове) зазвичай призводить до симптомів відміни. Запаморочення, сенсорні розлади (в т. ч. парестезія та відчуття удару струмом), розлади сну (в т. ч. безсоння та яскраві сновидіння), збудження або тривога, нудота та/або блювання, тремор, сплутаність свідомості, підвищене потовиділення, головний біль, діарея, посилене серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і порушення зору є найчастішими реакціями. Зазвичай ці симптоми є легкими або середніми за тяжкістю та минуцими, однак можуть бути важкими та/або тривалими у деяких пацієнтів. Таким чином, рекомендується поступове припинення лікування есциталопрамом шляхом зниження дози (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 1, 3 або 10 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Індрад Планта, Вілл. Індрад, Талука Каді, Діст. Мехсана Гуджарат 382721, Індія

або

Бхад та Макхну Маджра, Техсіл: Бадді, - 173205, Діст-Солан (Х.П.), Індія.