ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИКЛОКС®

(CIKLOX®)

Склад:

діюча речовина: есциталопраму оксалат;

1 таблетка містить есциталопраму оксалату у перерахуванні на есциталопрам 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний, тальк очищений, магнію стеарат, покриття «Opadry white 03F58750» (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

овальні, двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку та гладкі з іншого боку.

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-HT_{1A}-, 5-HT_2-рецептори, дофамінові D_1- і D_2-рецептори, a_1-, a_2-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H_1, 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 осіб подовження інтервалу QTc (скоригованого за формулою Фрідерічіа) від вихідного значення становило 4,3 мс (90 % ДІ (довірчий інтервал): 2,2, 6,4) при застосуванні препарату у дозі 10 мг/добу та 10,7 мс (90 % ДІ: 8,6, 12,8) при застосуванні дози, вищої за терапевтичну, – 30 мг/добу (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

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 або 20 мг/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 у межах наступних 36 тижнів у порівнянні 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 у дозах 5, 10 та 20 мг.

Генералізований тривожний розлад

Есциталопрам у дозах 10 та 20 мг/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 отримував 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 у дозі 20 мг/добу був продемонстрований у 24–76-тижневому рандомізованому дослідженні підтримуючого ефекту лікування, в якому взяли участь 373 пацієнти, що відповіли на препарат під час початкового 12-тижневого лікування у відкритому режимі.

Обсесивно-компульсивний розлад

У рандомізованому подвійно сліпому клінічному дослідженні есциталопрам у дозі 20 мг/добу продемонстрував відмінність від плацебо за загальною кількістю балів за шкалою Y-BOCS (Шкала для оцінки обсесивно-компульсивного розладу Йєльського і Браунівського університетів, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) через 12 тижнів лікування. Через 24

тижні відмічалися переваги застосування есциталопраму як у дозі 10 мг/добу, так і у дозі 20 мг/добу у порівнянні з плацебо.

Ефективність препарату у профілактиці рецидивів була продемонстрована для есциталопраму у дозах 10 і 20 мг/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

Абсорбція практично повна і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі (T_{max}) досягається через 4 години після багаторазового застосування.

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 препарату 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 деметилюються та дидеметилюються. Обидва вони є фармакологічно активними. Як альтернатива можливе окислення азоту з утворенням N-оксидного метаболіту. Як вихідна сполука, так і метаболіти частково екскретуються у вигляді глюкуронідів. При багатократному прийомі препарату 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 ($t_{½\beta}$) препарату після багаторазового застосування становить приблизно 30 год. Плазмовий 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 із 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 з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (класи А і В за Чайлдом-П'ю) час напіввиведення був у два рази довшим, а експозиція 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 циталопраму спостерігався довший час 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.

- Великі депресивні епізоди.
- Панічний розлад з або без агорафобії.
- Соціальний тривожний розлад (соціальні фобії).
- Обсесивно-компульсивний розлад.
- Генералізовані тривожні розлади.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату.
- Одночасне лікування неселективними, необоротними інгібіторами моноамінооксидази (ІМАО) протипоказане у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому зі збудженням, тремором, гіпертермією та іншими симптомами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Комбіноване застосування есциталопраму та оборотних інгібіторів МАО типу А **(**наприклад моклобеміду) або оборотного неселективного інгібітора МАО лінезоліду протипоказане у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Есциталопрам протипоказаний для застосування пацієнтам з відомим подовженням інтервалу QT або з вродженим синдромом подовженого інтервалу QT.

- 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 необоротні ІМАО

Повідомлялося про випадки серйозних реакцій у пацієнтів, які приймали СІЗЗС у комбінації з неселективним необоротним ІМАО, та у пацієнтів, які щойно закінчили лікування СІЗЗС і розпочали прийом ІМАО (див. розділ «Протипоказання»). У деяких випадках розвинувся серотоніновий синдром (див. розділ «Побічні реакції»).

Комбінація есциталопраму з неселективними необоротними ІМАО протипоказана. Лікування есциталопрамом слід починати через 14 днів після відміни необоротного ІМАО. Лікування неселективними необоротними ІМАО слід починати не раніше ніж через 7 днів після припинення прийому есциталопраму.

Оборотний селективний ІМАО типу А (моклобемід)

Унаслідок ризику розвитку серотонінового синдрому комбінація есциталопраму з ІМАО типу А моклобемідом протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Якщо доведено необхідність цієї комбінації, спочатку слід призначати мінімальні рекомендовані дози з посиленим клінічним моніторингом.

Неселективний оборотний інгібітор МАО (лінезолід)

Антибіотик лінезолід є неселективним оборотним інгібітором МАО та не повинен призначатися пацієнтам, які отримують есциталопрам. Якщо така комбінація є необхідною, слід застосовувати мінімальні дози обох препаратів під ретельним клінічним наглядом (див. розділ «Протипоказання»).

Селективний необоротний інгібітор МАО типу Б (селегілін)

Комбінація з селегіліном (необоротний ІМАО типу Б) потребує обережності через ризик розвитку серотонінового синдрому.

Селегілін у дозах до 10 мг/добу включно безпечно застосовувався разом із рацемічним циталопрамом.

Подовження інтервалу QT

Фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження комбінованого застосування есциталопраму з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, не проводилися. При застосуванні есциталопраму разом із такими препаратами не можна виключати

виникнення адитивного ефекту. У зв’язку з цим одночасне застосування есциталопраму з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, такими як протиаритмічні препарати класу IA і III, антипсихотики (наприклад похідні фенотіазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, деякі протимікробні засоби (наприклад спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного введення, пентамідин, протималярійні засоби, зокрема галофантрин), деякі антигістамінні препарати (наприклад астемізол, гідроксизин, мізоластин), протипоказане.

Комбінації, що потребують обережності при застосуванні

Серотонінергічні лікарські засоби

Одночасне застосування з серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад з опіоїдами (включаючи трамадол) та триптанами (включаючи суматриптан)) може призвести до серотонінового синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які знижують судомний поріг

СІЗЗС можуть знижувати судомний поріг. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні препаратів, які здатні знижувати судомний поріг (наприклад антидепресантів (трициклічні, СІЗЗС), нейролептиків (фенотіазини, тіоксантени, бутирофенони), мефлохіну, бупропіону і трамадолу).

Літій, триптофан

Оскільки зареєстровано випадки посилення дії при спільному застосуванні СІЗЗС і літію або триптофану, рекомендується з обережністю призначати ці препарати одночасно.

Звіробій

Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних засобів, які містять звіробій (*Hypericum perforatum*), може призвести до підвищення частоти побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти

Можлива зміна ефектів антикоагулянтів унаслідок одночасного застосування з есциталопрамом. Якщо пацієнти приймають пероральні антикоагулянти, необхідно провести ретельний моніторинг системи згортання крові перед і після застосування есциталопраму (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може посилити схильність до кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь

Есциталопрам не вступає з алкоголем у фармакодинамічну або фармакокінетичну взаємодію. Однак, як і у разі застосування психотропних лікарських засобів, комбінація з алкоголем є небажаною.

Лікарські засоби, що викликають гіпокаліємію/гіпомагніємію

Слід виявляти обережність при одночасному застосуванні лікарських засобів, здатних

викликати гіпокаліємію/гіпомагніємію, оскільки у такому випадку збільшується ризик розвитку злоякісних аритмій (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику есциталопраму

Метаболізм есциталопраму головним чином опосередкований CYP2C19. Ферменти CYP3A4 та CYP2D6 також можуть брати деяку участь у його метаболізмі, хоча і меншою мірою. Метаболізм головного метаболіту S-DCT (деметильованого есциталопраму), судячи з усього, частково каталізується CYP2D6.

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

Одночасне застосування есциталопраму і циметидину 400 мг двічі на добу (помірний загальний інгібітор ферментів) призвело до помірного (приблизно на 70 %) збільшення концентрації есциталопраму в плазмі крові. Слід виявляти обережність при комбінованому застосуванні есциталопраму з циметидином. Може виникнути потреба у коригуванні дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Таким чином, при сумісному застосуванні есциталопраму з інгібіторами CYP2C19 (наприклад омепразолом, езомепразолом, флуконазолом**,** флувоксаміном, лансопразолом, тиклопідином) та з циметидином слід бути обережними, призначаючи верхні граничні дози есциталопраму. Зниження дози есциталопраму може бути необхідним залежно від клінічної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив есциталопраму на фармакокінетику інших лікарських засобів

Есциталопрам є інгібітором ензиму CYP2D6. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні есциталопраму з лікарськими засобами, які метаболізуються головним чином цим ензимом і мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з флекаїнідом, пропафеноном і метопрололом (який застосовують при серцевій недостатності), або з деякими лікарськими засобами, що впливають на центральну нервову систему та метаболізуються головним чином CYP2D6, наприклад такими антидепресантами, як дезипрамін, кломіпрамін і нортриптилін, такими антипсихотиками, як рисперидон, тіоридазин і галоперидол. Можлива корекція дози.

Комбінація з дезипраміном або метопрололом призводила до підвищення удвічі рівнів у плазмі цих двох субстратів CYP2D6.

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що есциталопрам також може обумовлювати невелике інгібування CYP2C19.

Рекомендується обережність при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які метаболізуються CYP2C19.

Особливості застосування.

Нижчезазначені особливості застосування стосуються терапевтичного класу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Діти. Лікарський засіб не слід призначати дітям. У процесі клінічних досліджень більша частота суїцидальної поведінки (спроби суїциду та суїцидальні думки), ворожості (з домінуванням агресії, опозиційної поведінки та гніву) спостерігалася серед дітей, які лікувалися антидепресантами, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Якщо клінічна ситуація все ж потребує призначення такого лікування, за пацієнтом необхідно ретельно спостерігати для своєчасного виявлення суїцидальних симптомів. Крім того, немає даних про подальшу безпеку для дітей щодо росту, статевого дозрівання та когнітивного й поведінкового розвитку.

Парадоксальна тривога

Деякі пацієнти з панічними розладами на початку лікування антидепресантами можуть відчувати посилення тривоги. Ця парадоксальна реакція звичайно зникає протягом двох тижнів лікування. Для зменшення ймовірності анксіогенного ефекту рекомендується низька початкова доза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судомні напади

Есциталопрам необхідно відмінити, якщо у пацієнта розвинувся судомний напад вперше або напади частішають (у пацієнтів із встановленим діагнозом епілепсії). Слід уникати застосування СІЗЗС пацієнтам з нестабільною епілепсією, а пацієнтам з контрольованою епілепсією – забезпечити пильний нагляд.

Манія

СІЗЗС слід з обережністю застосовувати для лікування хворих з манією/гіпоманією в анамнезі. При появі маніакального стану СІЗЗС слід відмінити.

Цукровий діабет

У пацієнтів із цукровим діабетом лікування СІЗЗС може змінювати контроль глікемії (гіпоглікемія або гіперглікемія). Доза 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 не відбутися протягом перших тижнів лікування або більше, слід ретельно спостерігати за хворими до покращення їхнього стану. Відомо, що ризик суїциду може підвищуватися на ранніх стадіях одужання.

Інші психічні розлади, 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 спроб і потребують пильного спостереження протягом лікування.

Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів з участю дорослих пацієнтів із психічними розладами продемонстрував підвищений ризик суїцидальної поведінки при прийомі антидепресантів порівняно з тими, хто приймав плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Пильний нагляд за пацієнтами з високим ризиком особливо необхідний на початку лікування та при зміні дози.

Пацієнтів та їх оточуючих слід попередити про необхідність спостереження щодо будь-якого погіршення стану, суїцидальної поведінки або думок і незвичних змін у поведінці та про необхідність негайної медичної консультації у разі розвитку цих симптомів.

Акатизія/психомоторне збудження

Застосування СІЗЗС/СІЗЗСН пов'язане з розвитком акатизії – стану, який 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 зашкодити пацієнтам, у яких розвинулись такі симптоми.

Гіпонатріємія

Гіпонатріємія, можливо пов'язана з порушенням секреції антидіуретичного гормону, на тлі прийому СІЗЗС виникає рідко і зазвичай зникає після відміни терапії. СІЗЗС слід призначати з обережністю пацієнтам групи ризику (літній вік, наявність цирозу печінки або одночасне лікування препаратами, які можуть спричинити гіпонатріємію).

Крововиливи

При прийомі СІЗЗС можливі шкірні кровотечі, екхімоз і пурпура. СІЗЗС/СІЗЗСН можуть збільшити ризик виникнення післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» і «Побічні реакції»). Необхідно з обережністю застосовувати СІЗЗС пацієнтам, які лікуються одночасно пероральними антикоагулянтами, лікарськими засобами, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад атиповими антипсихотичними засобами, фенотіазинами, трициклічними антидепресантами, ацетилсаліциловою кислотою та нестероїдними протизапальними засобами, дипіридамолом і тиклопідином), і пацієнтам зі схильністю до кровотеч.

Електро-судомна терапія (ЕСТ)

Клінічний досвід одночасного застосування СІЗЗС та ЕСТ обмежений, отже, рекомендується обережність.

Реверсивні, селективні ІМАО типу А

Комбінувати есциталопрам та ІМАО типу А притипоказано через ризик виникнення серотонінового синдрому.

Серотоніновий синдром

Рекомендується обережність при одночасному застосуванні есциталопраму із засобами серотонінергічної дії, такими як триптани (включаючи суматриптан), опіоїди (включаючи трамадол) і триптофан.

Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у поодиноких випадках у хворих, які приймали СІЗЗС одночасно з серотонінергічними лікарськими засобами. Комбінація таких симптомів, як ажитація, тремор, міоклонус, гіпертермія, може означати розвиток цього стану. У такому випадку СІЗЗС і серотонінергічний засіб потрібно терміново відмінити і розпочати симптоматичне лікування.

Звіробій

Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних засобів, які містять звіробій (*Hypericum perforatum*), може призвести до підвищення частоти побічних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми відміни

Симптоми відміни при закінченні лікування, особливо раптовому, є поширеними (див. розділ «Побічні реакції»). У дослідженнях побічні реакції під час припинення терапії виникали приблизно у 25 % пацієнтів, які отримували есциталопрам, та у 15 % пацієнтів, які приймали плацебо.

Ризик виникнення симптомів відміни може залежати від кількох факторів, в т. ч. тривалості та дози, темпу зниження дози. Запаморочення, сенсорні порушення (в т. ч. парестезія, відчуття удару струмом), розлади сну (в 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. Як правило, ці симптоми є легкими або середніми за тяжкістю, але у деяких пацієнтів можуть бути тяжчими. Вони зазвичай виникають протягом перших кількох діб після припинення лікування, але були дуже рідкісні повідомлення про подібні симптоми у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози. Зазвичай ці симптоми відміни самостійно минають протягом 2 тижнів, однак можуть бути більш тривалими (2–3 місяці або довше) у деяких пацієнтів. Таким чином, рекомендується поступове припинення лікування есциталопрамом шляхом зниження дози протягом кількох тижнів або місяців, залежно від стану пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози.»).

Сексуальна дисфункція

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (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 препарату пацієнтам з ішемічною хворобою серця.

Подовження інтервалу QT

Встановлено, що есциталопрам спричиняє дозозалежне 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», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з вираженою брадикардією та пацієнтам з нещодавно перенесеним гострим інфарктом міокарда чи декомпенсованою серцевою недостатністю.

Порушення електролітного балансу, такі як гіпокаліємія та гіпомагніємія, збільшують ризик розвитку злоякісних аритмій та мають бути скориговані до початку лікування есциталопрамом.

У пацієнтів із захворюваннями серця зі стабільним перебігом перед початком лікування есциталопрамом слід провести ретельну оцінку показників ЕКГ.

Якщо під час лікування есциталопрамом виникають ознаки серцевої аритмії, лікарський засіб слід відмінити та зробити ЕКГ.

Закритокутова глаукома

СІЗЗС, у тому числі есциталопрам, можуть впливати на розмір зіниці, що призводить до мідріазу. Цей мідріатичний ефект може потенційно звузити кут ока, що призводить до підвищення внутрішньоочного тиску та закритокутової глаукоми, особливо у схильних до цього пацієнтів. Тому есциталопрам слід застосовувати з обережністю пацієнтам із закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

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

Клінічні дані щодо застосування есциталопраму для лікування вагітних жінок обмежені.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Есциталопрам протипоказаний вагітним жінкам, за винятком випадків, коли після ретельної оцінки співвідношення ризику та користі була чітко доведена необхідність призначення препарату. Рекомендується ретельне обстеження новонароджених, матері яких приймали есциталопрам протягом періоду вагітності, особливо в третьому триместрі. Слід уникати раптової відміни лікарського засобу під час вагітності.

У новонароджених, матері яких приймали СІЗЗС/СІЗЗСН на пізніх термінах вагітності, можливе виникнення таких симптомів: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, температурна нестабільність, труднощі під час годування, блювання, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотонія, гіперрефлексія, тремор, нервове збудження, дратівливість, апатичність, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном. Ці симптоми можуть обумовлюватися або серотонінергічними ефектами, або бути симптомами відміни. У більшості випадків такі ускладнення виникають одразу або незабаром (до 24 годин) після пологів.

Епідеміологічні дані засвідчили те, що застосування СІЗЗС вагітним жінкам, особливо на пізніх термінах вагітності, може підвищувати ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (до 5 випадків на 1000 вагітних жінок, за даними спостережень). У загальній популяції виникає від 1 до 2 випадків на 1000 вагітних жінок.

Результати спостережень свідчать про підвищений ризик (у <2 рази) післяпологової кровотечі після застосування СІЗЗС або СІЗЗСН протягом місяця до пологів (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Грудне вигодовування

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

Фертильність

Дані досліджень на тваринах показали, що есциталопрам може впливати на якість сперми. Повідомлення про застосування деяких СІЗЗС людям показали, що вплив на якість сперми є оборотним. Вплив на фертильність 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 Циклокс® застосовують дорослим внутрішньо 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Великий депресивний епізод

Звичайно призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта добова доза може бути збільшена до максимальної – 20 мг.

Антидепресивний ефект звичайно 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 на добу перед тим, як збільшити до 10 мг на добу. Доза може бути в подальшому збільшена 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)

Звичайно призначають 10 мг 1 раз на добу. Зазвичай для полегшення симптомів необхідно 2–4 тижні терапії. Надалі, залежно від індивідуальної відповіді пацієнта, доза може бути знижена до 5 мг або збільшена до максимальної – 20 мг на добу. Соціальний тривожний розлад – це захворювання з хронічним перебігом, і для закріплення ефекту рекомендовано продовжувати лікування протягом 12 тижнів.

Доведено, що тривале лікування протягом 6 місяців попереджує рецидив і може призначатися

індивідуально; слід регулярно оцінювати переваги лікування.

Соціальний тривожний розлад – це чітко визначений діагностичний термін для позначення специфічного розладу, який не слід плутати з надмірною сором'язливістю.

Медикаментозна терапія показана лише у тому разі, якщо цей розлад значно заважає професійній діяльності та соціальній активності.

Значення такого лікування порівняно з когнітивно-поведінковою терапією не оцінювалося. Медикаментозна терапія є однією зі складових загальної стратегії лікування пацієнта.

Генералізовані тривожні розлади

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

Тривале лікування вивчалося принаймні 6 місяців у пацієнтів, які отримували дозу 20 мг на добу; слід регулярно оцінювати переваги лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Обсесивно-компульсивні розлади (ОКР)

Звичайно початково 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. Користь лікування та дозу препарату необхідно оцінювати через регулярні проміжки часу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Початкова доза становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної чутливості та тяжкості депресії добова доза може бути збільшена до максимальної – 10 мг на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ефективність есциталопраму при соціальному тривожному розладі у пацієнтів літнього віку не оцінювалася.

Педіатрична популяція

Лікарський засіб Циклокс® не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років) (див. розділ «Діти»).

Ниркова недостатність

У разі наявності ниркової недостатності легкого та помірного ступеня обмежень немає. З обережністю необхідно застосовувати препарат пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (CL_{CR} <30 мл/хв) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Зниження функції печінки

Рекомендована початкова доза протягом перших двох тижнів лікування становить 5 мг на добу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта доза може бути збільшена до 10 мг на добу. Пацієнтам з тяжкою печінковою

недостатністю рекомендовано застосовувати препарат з обережністю і дуже обдумано титрувати його дозу (див. розділ «Фармакокінетика»).

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 (див. розділ «Фармакокінетика»).

Симптоми відміни, які з'являються при припиненні лікування

Слід уникати різкої відміни препарату. При припиненні лікування есциталопрамом дозу необхідно знижувати поступово протягом принаймні 1–2 тижнів, щоб зменшити ризик появи симптомів відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Якщо після зниження дози або відміни препарату з'являються неприйнятні симптоми, може бути зважена доцільність повернення до раніше призначеної дози препарату. Надалі лікар може продовжити зниження дози, але більш поступово.

Діти.

Антидепресанти не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Суїцидальну поведінку (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) та ворожість (переважно агресію, опозиційну поведінку та гнів) частіше спостерігали в ході клінічних випробувань у дітей та підлітків, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Якщо з клінічних міркувань рішення про призначення все ж таки прийнято, необхідно забезпечити уважне спостереження за появою суїцидальних симптомів у пацієнта.

Передозування.

Токсичність. Клінічні дані про передозування есциталопраму обмежені. Багато випадків спричинені одночасним передозуванням інших лікарських засобів. У більшості випадків повідомлялося про легкі симптоми або безсимптомність передозування. Повідомлення про летальні наслідки передозування есциталопраму є винятковими, більшість з них включають одночасне передозування інших медикаментів. Дози есциталопраму 400–800 мг не спричиняли будь-яких тяжких симптомів.

Симптоми.

Ознаки передозування есциталопраму – це, головним чином, симптоми з боку центральної нервової системи (від запаморочення, тремору та ажитації до рідкісних випадків серотонінового синдрому, судом і коми), шлунково-кишкової системи (нудота, блювання), серцево-судинної системи (гіпотензія, тахікардія, пролонгація інтервалу QT, аритмія) та порушення балансу електролітів/рідини (гіпокаліємія, гіпонатріємія).

Лікування.

Специфічного антидоту не існує. Слід підтримувати належне функціонування дихальної системи, забезпечити адекватну оксигенацію. Промивання шлунка слід провести якомога швидше після перорального прийому препарату та застосувати активоване вугілля.

Рекомендується моніторинг серцевих та життєво важливих функцій разом із симптоматичним підтримуючим лікуванням.

У разі передозування рекомендується проводити моніторинг ЕКГ пацієнтам із застійною серцевою недостатністю / брадіаритміями, пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, а також пацієнтам, які мають порушення метаболізму препарату, наприклад пацієнтам з 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 препаратів класу СІЗЗС та есциталопраму, які спостерігались у ході плацебо-контрольованих досліджень та під час медичного застосування, подані за системами органів і частотою нижче. Частота визначається як: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (≥ 1/1000 до < 1/100), рідкісні (≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідкісні (< 1/10000) або частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Збоку крові та лімфатичної системи: частота невідома – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: рідкісні – анафілактичні реакції.

З боку ендокринної системи: частота невідома – порушення секреції антидіуретичного гормону, гіперпролактинемія.

З боку обміну речовин та харчування: часті – зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла; нечасті – зменшення маси тіла; частота невідома – гіпонатріємія, анорексія[1].

З боку психіки: часті – тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок; нечасті – бруксизм (скреготіння зубами), ажитація (збудження), нервозність, панічні напади, сплутаність свідомості; рідкісні– агресія, деперсоналізація, галюцинації; частота невідома – манія, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка[2].

З боку нервової системи: дуже часті – головний біль; часті – безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор; нечасті – порушення смаку, порушення сну, синкопе (непритомність); рідкісні – серотоніновий синдром; частота невідома – дискінезія, рухові розлади, судоми, психомоторний неспокій/акатизія[1].

З боку органів зору: нечасті – мідріаз (розширення зіниці), порушення зору.

З боку органів слуху та лабіринту: нечасті – дзвін або шум у вухах.

З боку серця: нечасті – тахікардія; рідкісні – брадикардія; частота невідома – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, шлуночкова аритмія, включаючи *torsade de pointes*.

З боку судин: частота невідома – ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – синусити, 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 та жовчовивідних шляхів: частота невідома – гепатит, зміни функціональних печінкових тестів.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часті – посилене потовиділення; нечасті – висипання, алопеція (облисіння), кропив'янка, свербіж; частота невідома – екхімоз (синець), набряки.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: часті – артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: частота невідома – затримка сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз: часті – чоловіки: розлади еякуляції, імпотенція; нечасті – жінки: маткові кровотечі (метрорагія), менорагія; частота невідома – галакторея; чоловіки: пріапізм; жінки: післяпологові кровотечі[3].

Загальні порушення та порушення у місці введення: часті – втома, підвищення температури тіла (пірексія); нечасті – набряк.

[1] Такі випадки відомі для засобів усього класу СІЗЗС.

[2] Про випадки суїцидальних думок та поведінки повідомлялося протягом лікування есциталопрамом або незабаром після його припинення (див. розділ «Особливості застосування»).

[3] 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 «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування» та «Фармакодинаміка»).

Ефекти класу

Епідеміологічні дослідження, проведені переважно за участю пацієнтів віком від 50 років, продемонстрували збільшення ризику переломів кісток у пацієнтів, які отримують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та трициклічні антидепресанти**.** Механізм, який призводить до такого збільшення ризику, наразі невідомий.

Симптоми відміни

Припинення лікування СІЗЗС (особливо раптове) звичайно 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. Загалом ці симптоми є легкими або середніми за тяжкістю та минущими, однак можуть бути тяжкими 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 їхнім 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 в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 або по 4 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-II, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin

454774, India.