ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Есцитам 10

(ESCITAM 10)

Есцитам 20

(ESCITAM 20)

Склад:

діюча речовина: есциталопрам;

1 таблетка містить есциталопраму гідроген оксалату 12,775 мг або 25,550 мг у перерахуванні на 10 мг або 20 мг есциталопраму;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

суміш для плівкового покриття: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400 (макрогол 400).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки овальної форми, покриті плівковою оболонкою білого кольору, з гравіюванням «Е9СМ» з одного боку, рискою і гравіюванням «10» з іншого боку (цифра з обох боків від риски);

таблетки овальної форми, покриті плівковою оболонкою білого кольору, з гравіюванням «Е9СМ» з одного боку, рискою і гравіюванням «20» з іншого боку (цифра з обох боків від риски).

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Есциталопрам – це селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), що 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, α_1-, α_2-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H_1, М-холінорецептори, бензодіазепінові та опіатні рецептори.

Інгібування зворотного захоплення 5-НТ є єдиним можливим механізмом дії, що 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 Фрідеріка) від вихідного значення становило 4,3 мс (90 % ДІ (довірчий інтервал): 2,2, 6,4) при застосуванні лікарського засобу 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 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/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 лікарського засобу 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 практично повна і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі крові (T_{max}) досягається через 4 години після прийому. Як і для рацемічного циталопраму, абсолютна біодоступність есциталопраму очікується рівні на приблизно 80 %.

Розподіл

Уявний об’єм розподілу ($V_{d,\beta}/F$) після перорального застосування становить від 12 до

26 л/кг. Біодоступність есциталопраму становить приблизно 80 %. Зв’язування есциталопраму та його основних метаболітів з білками крові не нижче 80 %.

Біотрансформація

Метаболізм відбувається у печінці до утворення метаболітів, що деметилюються та дидеметилюються. І ті й інші фармакологічно активні. Азот також може окислюватися до N-оксидного метаболіту. Як метаболіти, так і вихідна сполука частково виводяться у формі глюкуронідів. Після багаторазового застосування середня концентрація деметил- та дидеметилметаболітів зазвичай становить відповідно 28–31 % та < 5 % від концентрації есциталопраму. Біотрансформація есциталопраму до деметильованого метаболіту проходить за допомогою цитохрому CYP2C19. Можлива незначна участь у процесі ферментів CYP3A4 та CYP2D6.

Елімінація

Період напіввиведення ($T_{½\beta}$) 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 із сечею.

Лінійність

Кінетика есциталопраму лінійна. Рівноважна концентрація досягається приблизно через

1 тиждень. Середня рівноважна концентрація 50 нмоль/л (від 20 до 125 нмоль/л) досягається при добовій дозі 10 мг.

Пацієнти літнього віку

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

Печінкова недостатність

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (класи A і B за Чайлдом–П'ю) період напіввиведення був у два рази довшим, а експозиція на 60 % більшою, 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 період напіввиведення та дещо більша експозиція.

Концентрація метаболітів у плазмі не досліджена, але може бути підвищеною (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Поліморфізм

Пацієнти зі слабкою метаболічною функцією CYP2C19 мали вдвічі вищі концентрації есциталопраму в плазмі, 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 агорафобією або без такої, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів лікарського засобу; одночасне лікування неселективними, необоротними інгібіторами моноамінооксидази (інгібіторами МАО) протипоказане через ризик розвитку серотонінового синдрому зі збудженням, тремором, гіпертермією тощо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); комбінація есциталопраму з оборотними інгібіторами МАО-А (наприклад, моклобемідом) або оборотним неселективним інгібітором МАО лінезолідом протипоказана через ризик виникнення серотонінового синдрому (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Есциталопрам протипоказаний пацієнтам із відомим подовженням інтервалу QT або вродженим синдромом подовженого інтервалу QT; есциталопрам протипоказаний разом із лікарськими засобами, які, як відомо, подовжують 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 інгібітори МАО.

Повідомлялося про випадки серйозних реакцій у пацієнтів, які приймали СІЗЗС у комбінації з неселективним необоротним інгібітором МАО, та у пацієнтів, які щойно закінчили лікування СІЗЗС і розпочали прийом інгібіторів МАО (див. розділ «Протипоказання»). У деяких випадках розвинувся серотоніновий синдром (див. розділ «Побічні реакції). Комбінація есциталопраму з неселективними необоротними інгібіторами МАО протипоказана. Лікування есциталопрамом слід починати через 14 днів після відміни необоротного інгібітора МАО. Лікування неселективними необоротними інгібіторами МАО повинно починатися не раніше як через 7 днів після припинення прийому есциталопраму.

Оборотний селективний інгібітор МАО типу А (моклобемід).

Через ризик розвитку серотонінового синдрому комбінація есциталопраму з інгібітором МАО типу А моклобемідом протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Якщо доведена необхідність цієї комбінації, спочатку слід призначати мінімальні рекомендовані дози з ретельним клінічним моніторингом.

Оборотний неселективний інгібітор МАО (лінезолід).

Антибіотик лінезолід є оборотним неселективним інгібітором МАО, тому його не слід застосовувати пацієнтам, які отримують есциталопрам. Якщо комбінація виявляється необхідною, застосування слід розпочинати мінімальними дозами та під ретельним клінічним контролем (див. розділ «Протипоказання»).

Необоротний селективний інгібітор МАО типу Б (селегілін).

Комбінація із селегіліном (необоротний інгібітор МАО типу Б) вимагає 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 есциталопраму в комбінації з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, не проводились. При застосуванні есциталопраму разом із такими лікарськими засобами не можна виключати виникнення адитивного ефекту. Тому одночасне застосування есциталопраму з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, такими як антиаритмічні лікарські засоби класу IA і III, антипсихотики (наприклад похідні фенотіазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, деякі протимікробні лікарські засоби (наприклад спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного введення, пентамідин, протималярійні засоби, зокрема галофантрин), певні антигістамінні лікарські засоби (астемізол, гідроксизин, мізоластин), протипоказане.

Комбінації, що потребують обережності.

Серотонінергічні засоби.

Одночасне застосування із серотонінергічними лікарськими засобами, наприклад з опіоїдами (включаючи трамадол) та триптанами (включаючи суматриптан) може призвести до розвитку серотонінового синдрому.

Лікарські засоби, які знижують судомний поріг.

СІЗЗС можуть знижувати судомний поріг. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні лікарських засобів, які спричиняють зниження судомного порогу, наприклад антидепресанти (трициклічні, СІЗЗС), нейролептики (фенотіазини, тіоксантени, бутирофенони), мефлохін, бупропіон і трамадол.

Літій, триптофан.

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

Звіробій.

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

Антикоагулянти.

Можлива зміна ефектів пероральних антикоагулянтів унаслідок одночасного застосування з есциталопрамом. У пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, необхідно провести ретельний моніторинг системи згортання крові перед і після застосування есциталопраму (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів може посилити схильність до кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь.

Есциталопрам не вступає у фармакодинамічну або фармакокінетичну взаємодію з алкоголем.

Однак комбінація з алкоголем, як і з іншими психотропними лікарськими засобами, є небажаною.

Лікарські засоби, що викликають гіпокаліємію/гіпомагніємію.

Необхідна обережність при супутньому застосуванні лікарських засобів, що викликають гіпокаліємію/гіпомагніємію, оскільки це підвищує ризик злоякісних аритмій (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні взаємодії.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику есциталопраму.

Метаболізм есциталопраму головним чином опосередкований CYP2C19, але в метаболізмі також задіяні CYP3A4 і CYP2D6, хоча й меншою мірою. Частковим каталізатором метаболізму основного метаболіту S-DCT (деметильованого есциталопраму) вважається ізофермент 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.

Сумісне призначення есциталопраму та циметидину 400 мг 2 рази на добу (помірний загальний інгібітор ферментів) приблизно на 70 % підвищує концентрацію есциталопраму в плазмі крові. Рекомендується бути обережним при одночасному застосуванні ециталопраму із циметидином. Можливо виникнення потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Таким чином, при сумісному застосуванні есциталопраму з інгібіторами CYP2C19 (наприклад, омепразолом, езомепразолом, флуконазолом, флувоксаміном, лансопразолом, тиклопідином) або із циметидином слід бути обережними, призначаючи верхні граничні дози есциталопраму. При одночасному застосуванні з вищезазначеними лікарськими засобами може виникнути потреба у зменшенні дози есциталопраму.

Вплив есциталопраму на фармакокінетику інших засобів.

Есциталопрам є інгібітором ензиму CYP2D6. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні есциталопраму з лікарськими засобами, що метаболізуються головним чином цим ензимом і мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з флекаїнідом, пропафеноном і метопрололом (при серцевій недостатності), або з деякими 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. Може потребуватися корекція дози.

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

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що есциталопрам спричиняє слабке пригнічення CYP2C19. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C19.

Особливості застосування.

Нижчезазначені особливості застосування стосуються терапевтичної групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Парадоксальна тривога.

У деяких пацієнтів з панічними розладами на початку лікування антидепресантами може спостерігатися посилення тривоги. Ця парадоксальна реакція звичайно зникає протягом двох тижнів лікування. Щоб зменшити ймовірність виникнення анксіогенного ефекту, рекомендуються низькі початкові дози (див розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судомні напади.

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

Манії.

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

Цукровий діабет.

У пацієнтів із 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 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/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 найчастіше виникає 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 (АДГ), на фоні прийому СІЗЗС виникає рідко і звичайно зникає після відміни терапії. СІЗЗС слід призначати з обережністю пацієнтам групи ризику (літній вік, наявність цирозу печінки або одночасне лікування лікарськими засобами, які спричиняють гіпонатріємію).

Крововиливи.

Під час прийому СІЗЗС можливий розвиток крововиливів (екхімоз і пурпура). СІЗЗС/СІЗЗСН можуть збільшити ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»). Необхідно з обережністю призначати СІЗЗС пацієнтам, які приймають одночасно антикоагулянти і лікарські засоби, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад атипові антипсихотичні засоби, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні засоби, дипіридамол і тиклопідин), а також пацієнтам зі схильністю до кровотеч.

ЕСТ (електросудомна терапія).

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

Оборотні селективні інгібітори МАО типу А.

Комбінувати есциталопрам та інгібітори МАО типу А не рекомендується через ризик виникнення серотонінового синдрому.

Серотоніновий синдром.

Рекомендується обережність при одночасному застосуванні есциталопраму з препаратами, що чинять серотонінергічну дію, такими як триптани (включаючи суматриптан), опіоїди (включаючи трамадол) і триптофан. У хворих, які приймають СІЗЗС одночасно із серотонінергічними препаратами, у поодиноких випадках повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому.

Необхідно з обережністю застосовувати есциталопрам одночасно з лікарськими засобами, що мають серотонінергічну дію. Комбінація таких симптомів, як ажитація, тремор, міоклонус, гіпертермія, може вказувати на розвиток серотонінового синдрому.

Якщо виникла така ситуація, то СІЗЗС і серотонінергічні препарати необхідно терміново відмінити і призначити симптоматичне лікування.

Звіробій.

Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних засобів, які містять звіробій, 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 різкому, є поширеними.

Відомо, що у дослідженнях при припиненні лікування побічні ефекти виникали приблизно у 25 % пацієнтів, які 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. Звичайно 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. 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Сексуальна дисфункція.

СІЗЗС/ІЗЗСН можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Були повідомлення про тривалі сексуальні дисфункції, де симптоми продовжувалися після припинення лікування СІЗЗС / ІЗЗСН.

Ішемічна хвороба серця.

Рекомендується з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам з ішемічною хворобою серця через обмежений клінічний досвід.

Подовження інтервалу QT.

Виявлено, що есциталопрам спричиняє дозозалежне подовження інтервалу QT. Упродовж постмаркетингового періоду повідомлялось про випадки подовження інтервалу QT та шлуночкових аритмій, у тому числі поліморфної шлуночкової тахікардії (*torsade de pointes*), переважно у пацієнтів жіночої статі з гіпокаліємією або раніше існуючим подовженням інтервалу QT, або з іншими серцевими захворюваннями (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування» та «Фармакодинаміка»).

Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам зі значною брадикардією або пацієнтам із нещодавно перенесеним гострим інфарктом міокарда, або декомпенсованою серцевою недостатністю.

Електролітні розлади, такі як гіпокаліємія та гіпомагніємія, підвищують ризик виникнення злоякісних аритмій, тому їх слід коригувати до початку лікування есциталопрамом.

У пацієнтів зі стабільним серцевим захворюванням до початку лікування слід переглянути ЕКГ.

Якщо під час лікування есциталопрамом виникають ознаки серцевої аритмії, слід припинити лікування і зробити ЕКГ.

Закритокутова глаукома.

СІЗЗС, у тому числі есциталопрам, можуть впливати на розмір зіниці, що призводить до мідріазу. Зі свого боку, розширення зіниці може зумовлювати звуження кута ока і, як наслідок, підвищувати внутрішньоочний тиск та провокувати закритокутову глаукому, особливо у схильних до цього пацієнтів. Тому есциталопрам слід з обережністю застосовувати пацієнтам із закритокутовою глаукомою або глаукомою, в тому числі в анамнезі.

Допоміжні речовини. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Клінічні дані щодо застосування есциталопраму у лікуванні вагітних обмежені.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Есциталопрам протипоказаний вагітним. Винятком є випадки, коли після ретельного розгляду всіх ризиків і переваг була чітко доведена необхідність призначення лікарського засобу.

Рекомендується ретельне обстеження новонароджених, матері яких приймали есциталопрам протягом періоду вагітності, особливо в третьому триместрі. Необхідно уникати раптового припинення застосування лікарського засобу в період вагітності. У новонароджених, матері яких приймали СІЗЗС/СІЗЗСН на пізніх стадіях вагітності, можливе виникнення таких симптомів: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, коливання температури тіла, труднощі під час годування, блювання, гіпоглікемія, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, гіперрефлексія, тремор, нервове збудження, дратівливість, апатія, постійний плач, сонливість і порушення сну. Ці симптоми можуть розвинутися як внаслідок серотонінергічних ефектів, так і бути ознаками синдрому відміни.

У більшості випадків прояви ускладнень виникають відразу або через незначний час

(< 24 годин) після пологів.

Згідно з епідеміологічними даними 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 впливу СІЗЗС/СІЗЗСН протягом місяця до народження (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Період годування груддю.

Оскільки есциталопрам проникає у грудне молоко, жінкам, які годують груддю, не рекомендується застосовувати лікарський засіб.

Фертильність.

Дані досліджень на тваринах показали, що есциталопрам може 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.

Загалом есциталопрам не впливає на інтелектуальні функції або психомоторні реакції, але слід враховувати, що будь-який психоактивний засіб може порушувати навички або здатність розсудливо мислити. 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.

Есциталопрам 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 лікування необхідно продовжувати протягом 6 місяців з метою зміцнення ефекту.

Панічні розлади з агорафобією або без неї.

Протягом першого тижня рекомендується початкова доза 5 мг на добу, після чого дозу можна 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. Полегшення симптомів, як правило, відбувається через 2–4 тижні лікування. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу в подальшому

можна зменшити до 5 мг/добу або підвищити до максимальної –

20 мг/добу.

Оскільки соціальний тривожний розлад є захворюванням хронічного перебігу, рекомендується продовжити лікування протягом 12 тижнів для закріплення досягнутого ефекту.

Доведено, що тривале лікування протягом 6 місяців призначають з метою запобігання рецидиву, враховуючи індивідуальні прояви захворювання; регулярно оцінюють ефективність 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 доза може бути збільшена максимум до 20 мг на добу.

Тривале лікування вивчалося протягом 6 місяців у пацієнтів, які отримували дозу 20 мг на добу; слід регулярно оцінювати ефективність лікування.

Обсесивно-компульсивні розлади (ОКР).

Звичайно початково призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості доза може бути збільшена 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 лікарського засобу необхідно оцінювати через регулярні проміжки часу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку (понад 65 років).

Початкова доза становить 5 мг. Залежно від індивідуальної чутливості та тяжкості депресії добова доза може бути збільшена до 10 мг на добу (див. розділ «Фармакокінетика»). Ефективність есциталопраму при соціальному тривожному розладі у пацієнтів літнього віку не оцінювалася.

Педіатрична популяція

Лікарський засіб Есцитам не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років) (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

У разі наявності ниркової недостатності легкого та помірного ступеня обмежень немає. З обережністю необхідно застосовувати лікарський засіб пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Зниження функції печінки.

Для пацієнтів із помірною та слабкою печінковою недостатністю рекомендована початкова доза протягом перших двох тижнів лікування становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта доза може бути збільшена до 10 мг на добу. При тяжкій печінковій недостатності рекомендовано застосовувати лікарський засіб з обережністю і ретельно титрувати 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 доза може бути збільшена до 10 мг на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Симптоми відміни, які з'являються при припиненні лікування.

Слід уникати різкого припинення лікування. При припиненні лікування лікарським засобом Есцитам дозу слід знижувати поступово протягом 1–2 тижнів, щоб уникнути виникнення можливих симптомів відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Якщо після зменшення дози або відміни лікарського засобу виникають неприйнятні симптоми, можна відновити прийом у попередній призначеній дозі. У подальшому лікар може продовжити зменшувати дозу, але більш поступово.

Діти.

Антидепресанти не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Суїцидальну поведінку (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) і ворожість (переважно агресію, опозиційну поведінку та гнів) частіше спостерігали у дітей та підлітків, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, які приймали плацебо. Якщо, з клінічних міркувань, рішення про призначення антидепресантів все ж таки прийнято, потрібно забезпечити ретельний нагляд за пацієнтом на предмет появи суїцидальних симптомів у пацієнта.

Передозування.

Токсичність.

Дані про передозування есциталопраму обмежені. Більшість випадків спричинені одночасним передозуванням інших лікарських засобів. В основному спостерігались легкі симптоми або безсимптомність передозування. Повідомлення про летальні наслідки передозування есциталопраму є винятковими, більшість з них включають 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 центральної нервової системи (від запаморочення, тремору та ажитації до рідкісних випадків серотонінового синдрому, судом і коми), травного тракту (нудота/блювання), серцево-судинної системи (артеріальна гіпотензія, тахікардія, подовження інтервалу QT, аритмія) та порушенням

електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія).

Лікування.

Специфічного антидоту не існує. Слід підтримувати належне функціонування дихальної системи, забезпечити адекватну оксигенацію. Можливе застосування гастрального лаважу та активоване вугілля. Потрібен постійний моніторинг серцевих та життєво важливих функцій разом із симптоматичним підтримуючим лікуванням.

У разі передозування рекомендується ЕКГ-моніторинг у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю/брадиаритмією, у пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, або у пацієнтів із порушенням метаболізму, наприклад, при печінковій недостатності.

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, характерні для всіх лікарських засобів класу СІЗЗС та есциталопраму, які спостерігались у плацебо-контрольованих дослідженнях та при медичному застосуванні, перелічені за системами органів і частотою: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100, < 1/10), нечасті (≥ 1/1000, < 1/100), рідкісні (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідкісні (< 1/10000) або частота невідома (неможливо встановити).

З боку системи 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 метаболізму та обміну речовин: часті – зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла; нечасті – зменшення маси тіла; частота невідома – гіпонатріємія, анорексія[2].

З боку психіки: часті – тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо у чоловіків і жінок, аноргазмія у жінок; нечасті – скреготіння зубами, збудження, нервозність, панічні напади, сплутаність свідомості; рідкісні – агресія, деперсоналізація, галюцинації; частота невідома – манія, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка[1].

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[2].

З боку органів зору: нечасті – розширення зіниці, затуманення зору.

З боку органів слуху: нечасті – дзвін у вухах.

З боку серцево системи: нечасті – тахікардія; рідкісні – брадикардія; частота невідома –

подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, шлуночкова аритмія, включаючи *torsade de pointes*.

З боку судинної системи: частота невідома – ортостатична гіпотензія.

Респіраторні розлади: 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 (у 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 – висипи, облисіння, кропив'янка, свербіж; частота невідома – синці, набряки.

Скелетно-м'язові порушення: часті – артралгія, міалгія.

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часті – у чоловіків: розлади еякуляції, імпотенція; нечасті – у жінок: метрорагія, менорагія; частота невідома – у чоловіків пріапізм, у жінок: галакторея, післяпологова кровотеча[3].

Загальні розлади: часті – втома, пірексія; нечасті – набряк.

[1] Про випадки суїцидальних думок та поведінки повідомлялося протягом лікування есциталопрамом або незабаром після його припинення.

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

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

Подовження інтервалу QT.

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки пролонгації 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»).

Клас-специфічні ефекти. Повідомлялось, що епідеміологічні дослідження, проведені переважно у пацієнтів віком від 50 років, продемонстрували підвищений ризик переломів кісток при застосуванні СІЗЗС та трициклічних антидепресантів. Механізм цього явища невідомий.

Симптоми відміни.

Припинення лікування СІЗЗС (особливо раптове) звичайно призводить до симптомів відміни. Запаморочення, сенсорні розлади (у т. ч. парестезія та відчуття удару струмом), розлади сну (у 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. Звичайно ці симптоми є легкими або середніми за тяжкістю та минущими, однак у деяких пацієнтів можуть бути тяжкими та/або тривалими. Таким чином, рекомендується поступове припинення лікування есциталопрамом шляхом зниження дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

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.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт» (фасування та пакування з форми in bulk фірми Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

К/Кастелло, №1, Пол. Лас Салінас, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.