Утверждаю:
Исполнительный директор ЗАО «БФЗ»
Барашков В.Ф._____

«_____» _____ 2021 г.

Приложение № 1 к инструкции по медицинскому применению

Разработано согласно ЛП-003256 от 07.06.21 взамен ЛП-003256 от 29.01.20 (изм.№1)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эсциталопрам

Регистрационный номер: ЛП-003256

Торговое наименование: Эсциталопрам

Международное непатентованное наименование (МНН): эсциталопрам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: эсциталопрама оксалат 12,77 мг, в пересчете на эсциталопрам – 10 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силицированная (просолв SMCC) – 124,33 мг, в том числе: [целлюлоза микрокристаллическая – 121,843 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,487 мг]; кроскармеллоза натрия – 6,90 мг; тальк – 4,50 мг; магния стеарат – 1,50 мг.

Плёночная оболочка: опадрай II (серия 85) белый – 5,0 мг, в том числе: [поливиниловый спирт, частично гидролизованный – 2,345 мг, тальк – 0,87 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) – 1,18 мг, титана диоксид – 0,605 мг].

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклой формы с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядра таблеток имеют белый или почти белый цвет.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант.

Код АТХ: N06AB10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эсциталопрам является антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) с минимальным воздействием на обратный захват нейронами норадреналина и допамина. Механизм антидепрессивного действия эсциталопрама (S-энантиомера рацемического циталопрама) основан на его способности избирательно блокировать обратный захват серотонина (5-гидрокситриптамина (5-HT)) пресинаптическими мембранами нейронов головного мозга, что определяет усиление его серотонинергического действия в центральной нервной системе, ответственного за развитие антидепрессивного эффекта, и эффективность при лечении панического и социального тревожного расстройства.

Эсциталопрам в сравнении с R-энантиомером (правовращающим) обладает в 100 раз более выраженным эффектом по отношению к ингибированию обратного захвата серотонина. Эсциталопрам не имеет или обладает очень низким сродством к серотониновым ($5\text{-}HT_{1\text{-}7}$) или другим рецепторам, в том числе α1-, α2-, β-адренорецепторам, дофаминовым ($D_{1\text{-}5}$), м-холинорецепторам, гистаминовым ($H_{1\text{-}3}$), мускариновым ($M_{1\text{-}5}$), бензодиазепиновым и опиоидным рецепторам. Эсциталопрам также не связывается или обладает низким сродством к различным ионным каналам, включая Na^+, K^+, Cl^- и Ca^{2+} каналы.

Фармакокинетика

Фармакокинетика эсциталопрама линейна и дозозависима в диапазоне доз от 10 до 30 мг/сут как при однократном, так и при многократном приеме.

Всасывание

Всасывание эсциталопрама не зависит от приема пищи. Биодоступность около 80 %. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TCmax) составляет 4 часа после многократного применения.

Распределение

Кажущийся объем распределения после перорального применения составляет от 12 до 26 л/кг. При применении препарата один раз в сутки, устойчивая равновесная концентрация в плазме крови (Css) достигается через одну неделю. Средняя величина равновесной концентрации составляет 50 нмоль/л (от 20 до 125 нмоль/л) при суточной дозе 10 мг. Связывание с белками плазмы крови – около 56 %.

Метаболизм

Биотрансформация эсциталопрама происходит в печени до S-деметилциталопрама (S-ДЦТ) и S-дидеметилциталопрама (S-ДДЦТ), оба метаболита являются фармакологически активными. После многократного применения концентрация деметил- и дидеметил-

метаболитов обычно составляет 28-31 % и менее 5% соответственно, от концентрации эсциталопрама.

Эсциталопрам, по меньшей мере, в 7 и 27 раз обладает более мощным эффектом, чем S-ДЦТ и S-ДДЦТ, соответственно, в ингибировании обратного захвата серотонина, что указывает на то, что метаболиты эсциталопрама не вносят существенного вклада в антидепрессивное действие препарата. S-ДЦТ и S-ДДЦТ также не имеют или имеют очень низкое сродство к серотонинергическим (5-HT_{1-7}) или другими рецепторам, в том числе α- и β-адренорецепторам, дофаминовым (D_{1-5}), гистаминовым (H_{1-3}), мускариновым (M_{1-5}) и бензодиазепиновым рецепторам. S-ДЦТ и S-ДДЦТ также не связываются с различными ионными каналами, в том числе Na^+, K^+, Cl^- и Ca^{2+} каналами.

Метаболизм эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изоферментов цитохрома P450: CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после многократного применения составляет около 30 часов. Клиренс при пероральном применении (Cl_{oral}) составляет около 0,6 л/мин. У основных метаболитов эсциталопрама период полувыведения более продолжителен. Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью и большая часть - почками, частично в форме глюкуронидов.

<u>При печеночной недостаточности</u>

У пациентов со сниженной функцией печени клиренс эсциталопрама снижается на 37% и период полувыведения увеличивается вдвое.

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 концентрация эсциталопрама может быть в два раза выше, чем в случаях с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений концентрации препарата в случаях со слабой активностью изофермента CYP2D6 не отмечается.

<u>При средней степени тяжести почечной недостаточности</u> клиренс эсциталопрама снижается на 17 %. Данные по фармакокинетике эсциталопрама у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин) отсутствуют.

<u>У пожилых</u> (старше 65 лет) эсциталопрам выводится медленнее, чем у более молодых пациентов. Количество эсциталопрама, находящегося в системном кровотоке (площадь под кривой «концентрация – время») и период полувыведения у пожилых пациентов увеличиваются примерно на 50 %.

Показания к применению

- Депрессивные эпизоды любой степени тяжести.
- Панические расстройства с или без агорафобии.

- Социальное тревожное расстройство (социальная фобия).
- Генерализованное тревожное расстройство.
- Обсессивно-компульсивное расстройство.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эсциталопраму или другим компонентам препарата;
- одновременный прием неселективных необратимых ингибиторов моноаминоксидазы;
- одновременный прем пимозида;
- пациенты с удлинением интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT);
- одновременный прием с препаратами, способными удлинять интервал QT (например, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды);
- детский возраст до 18 лет. Эсциталопрам не рекомендуется к использованию у пациентов младше 18 лет, так как эффективность и безопасность его применения у этой группы пациентов не была установлена.

С осторожностью

Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), маниакальные расстройства (в том числе в анамнезе), фармакологически неконтролируемая эпилепсия, депрессия с суицидальными идеями и попытками (при приеме препарата повышается риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения особенно в течение первых нескольких месяцев курса лекарственной терапии, или во время изменений дозы); сахарный диабет, возраст до 25 лет (в связи с риском развития суицидального поведения); возраст старше 65 лет, ишемическая болезнь сердца, цирроз печени, склонность к кровоизлияниям и кровотечениям, гипонатриемия, дефицит изофермента CYP2C19; одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы-А (моклобемидом) и ингибитором моноаминоксидазы-В (селегилином); одновременное применение с серотонинергическими препаратами: суматриптаном, трамадолом, триптофаном, фентанилом; препаратами, снижающими порог судорожной готовности, препаратами лития, препаратами, содержащими зверобой продырявленный; нейролептиками, бупропионом, пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови, нестероидными противовоспалительными препаратами, препаратами, способными вызвать гипонатриемию, препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP2C19, омепразолом, циметидином, флувоксамином, дезипрамином, метопрололом, кломипрамином, нортриптилином, галоперидолом, рисперидоном; электросудорожная терапия, беременность и период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Не следует назначать эсциталопрам беременным женщинам, если потенциальная клиническая польза не преобладает над теоретическим риском, в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности его применения у беременных женщин.

Во время исследования репродуктивной токсичности эсциталопрама на крысах наблюдалась эмбриофетотоксичность, однако не было установлено повышение количества врожденных пороков. Если прием эсциталопрама продолжался на поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре, то за новорожденным следует установить наблюдение.

В случае, если прием эсциталопрама продолжался вплоть до родов или был прекращен незадолго до родов, у новорожденного возможно развитие синдрома отмены.

В случае приема матерью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина на поздних стадиях беременности у новорожденного могут развиться следующие побочные эффекты: стойкая легочная гипертензия, угнетение дыхания, цианоз, апноэ, судорожные расстройства, скачки температуры, трудности с кормлением, рвота, гипогликемия, мышечная гипотония, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, летаргический сон, постоянный плач, сонливость, плохой сон. Данные симптомы могут возникать вследствие развития синдрома отмены или серотонинергического действия. В большинстве случаев подобные осложнения возникают в течение 24 ч после рождения.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина во время беременности, особенно на поздних сроках, может увеличить риск развития устойчивой легочной гипертензии новорожденных с частотой до 5 случаев на 1000 при частоте в общей популяции 1-2 на 1000.

Применение в период грудного вскармливания

Эсциталопрам и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому во время лечения эсциталопрамом кормление грудью не рекомендуется.

Фертильность

Проводимые на животных исследования показали, что эсциталопрам может влиять на качество спермы. Случаи из медицинской практики, включающие применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, показали, что воздействие на качество спермы

обратимы. До настоящего момента воздействия на фертильность человека обнаружено не было.

Способ применения и дозы

Эсциталопрам назначают перорально один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Максимальная суточная доза составляет 20 мг (2 таблетки).

Депрессивные эпизоды. Обычно назначают 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной - 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2-4 недели после начала лечения. После исчезновения симптомов депрессии, как минимум, еще в течение 6 месяцев необходимо продолжать терапию для закрепления полученного эффекта.

Панические расстройства с агорафобией или без нее. Рекомендуемая начальная доза в течение первой недели терапии составляет 5 мг (1/2 таблетки) с последующим увеличением до 10 мг (1 таблетка) в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг (2 таблетки) в сутки. Максимальный терапевтический эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Терапия длится несколько месяцев.

Социальное тревожное расстройство (социальная фобия). Обычно назначают 10 мг 1 таблетка) один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг (2 таблетки) в сутки. Ослабление симптомов обычно развивается через 2-4 недели после начала лечения.

Поскольку социальное тревожное расстройство является заболеванием с хроническим течением, минимальная рекомендуемая длительность терапевтического курса составляет 3 месяца. Для предотвращения рецидивов заболевания препарат может назначаться в течение 6 месяцев или дольше в зависимости от индивидуальной реакции пациента.

Рекомендуется регулярно проводить оценку проводимого лечения.

Генерализованное тревожное расстройство. Обычно назначают 10 мг (1 таблетка) один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг (2 таблетки) в сутки. Минимальная рекомендуемая длительность терапевтического курса составляет 3 месяца. Для предотвращения рецидивов заболевания допускается длительное применение препарата (6 месяцев и дольше). Рекомендуется регулярно проводить оценку проводимого лечения.

Обсессивно-компульсивное расстройство. Обычно назначают 10 мг (1 таблетка) один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Поскольку обсессивно-компульсивное расстройство является заболеванием с хроническим течением, курс лечения должен быть достаточно длительным для обеспечения полного избавления от симптомов и длиться, по меньшей мере, 6 месяцев. Для предотвращения рецидивов рекомендуется лечение не менее 1 года.

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет): рекомендуется использовать половину обычной рекомендуемой дозы – 5 мг (1/2 таблетки) в сутки. Максимальная доза – 10 мг (1 таблетка) в сутки.

Снижение функции почек: при легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции доз не требуется. Пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) препарат назначают с осторожностью.

Снижение функции печени: при легкой и умеренной печеночной недостаточности (класс по шкале Чайлд-Пью А или В) рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг (1/2 таблетки) в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг (1 таблетка) в сутки. При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) препарат назначается под пристальным контролем врача.

Сниженная активность изофермента CYP2C19: для пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг (1/2 таблетки) в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг (1 таблетка) в сутки.

Прекращение лечения: при прекращении лечения доза должна постепенно снижаться в течение 1 – 2 недель во избежание возникновения синдрома отмены.

Побочное действие

Побочные эффекты наиболее часто возникают на первой или второй неделе лечения препаратом и затем обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии.

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (более 10 %), часто (более 1 % и менее 10 %), нечасто (более 0,1 % и менее 1 %), редко (более 0,01 % и менее 0,1%), очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – недостаточная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита, повышение аппетита, увеличение веса; *нечасто* – снижение веса; *частота неизвестна* – гипонатриемия, анорексия.

Нарушения психики: часто – тревога, беспокойство, необычные сновидения, снижение либидо, аноргазмия (у женщин); *нечасто* – бруксизм, ажитация, нервозность, панические атаки, спутанность сознания; *редко* – агрессия, деперсонализация, галлюцинации*; частота неизвестна* – мания, суицидальные мысли, суицидальное поведение. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения были отмечены при приеме эсциталопрама и сразу после отмены терапии.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – бессонница, сонливость, головокружение, парестезии, тремор; *нечасто* – нарушения вкусовых ощущений, нарушение сна, синкопальные состояния; *редко* – серотониновый синдром*; частота неизвестна* – дискинезия, двигательные нарушения, судорожные расстройства, психомоторное возбуждение, акатизия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – мидриаз (расширение зрачка), нарушения зрения; *частота неизвестна* – закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – тиннитус (шум в ушах).

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия; *редко* – брадикардия; *частота неизвестна* – удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Были отмечены случаи удлинения интервала QT и вентрикулярной аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией или ранее существующими удлинением интервала QT или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях ЭКГ у здоровых добровольцев изменение от базового значения QTc (коррекция по формуле Фридеричиа) составило 4,3 мсек при дозе 10 мг/сут и 10,7 мсек при дозе 30 мг/сут.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – синуситы, зевота; *нечасто* – носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; *часто* – диарея, запоры, рвота, сухость во рту; *нечасто* – желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное кровотечение).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – гепатит, нарушения функциональных показателей печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенная потливость; *нечасто* – крапивница, алопеция, сыпь, зуд; *частота неизвестна* – экхимоз, ангионевротический отёк.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – импотенция, нарушение эякуляции; *нечасто* – метроррагия (маточное кровотечение), меноррагия; *частота неизвестна* – галакторея, приапизм.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – слабость, гипертермия; *нечасто* – отеки.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто - изменение лабораторных показателей функции печени, гипонатриемия и изменения электрокардиограммы (удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS, изменение сегмента S-T и зубца T).

Резкая отмена препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина часто приводит к возникновению синдрома отмены. При этом наиболее часто возникают головокружение, расстройства чувствительности (в том числе парестезии и ощущения прохождения тока), расстройства сна (в том числе бессонница и интенсивные сновидения), ажитация или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головная боль, диарея, сердцебиение, эмоциональная нестабильность, раздражительность, расстройства зрения. Как правило, эти эффекты выражены слабо или умеренно и быстро проходят, однако, у некоторых пациентов они могут проявляться в более острой форме и/или более длительно. Рекомендуется проводить постепенную отмену препарата путем снижения его дозы.

Класс-эффект

При проведении эпидемиологических исследований с участием пациентов в возрасте 50 лет и более сообщалось о повышенном риске переломов костей у пациентов, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к данному риску, неизвестен.

Передозировка

Симптомы:

при передозировке эсциталопрамом в основном возникают симптомы со стороны центральной нервной системы (от головокружения, тремора и ажитации до редких случаев развития серотонинового синдрома, судорожных расстройств и комы), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота/рвота), сердечно-сосудистой системы (гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT и аритмия) и нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия).

Кома и летальные случаи передозировки эсциталопрамом являются крайне редкими, большинство из них включают одновременную передозировку с другими лекарственными средствами. Прием дозы в пределах 400-800 мг эсциталопрама не вызывал тяжелых симптомов.

Лечение:

специфического антидота не существует. Проводят симптоматическое и поддерживающее лечение: промывание желудка, назначение энтеросорбентов (в частности активированного угля), обеспечение постоянного притока свежего воздуха, поддержка функции внешнего дыхания, адекватная оксигенация легких. Проводят мониторинг функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем наряду с общим симптоматическим и поддерживающим лечением. Форсированный диурез, гемодиализ и гемосорбция не эффективны. Исход благоприятный.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Неселективные необратимые ингибиторы моноаминоксидазы

Сообщалось о возникновении серьезных нежелательных реакций при одновременном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и неселективных необратимых ингибиторов моноаминоксидазы, а также при начале приема ингибиторов моноаминоксидазы пациентами, незадолго до этого прекратившими прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В некоторых случаях у пациентов развивался серотониновый синдром.

Применять эсциталопрам одновременно с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы запрещено. Прием эсциталопрама может быть начат через 14 дней после отмены приема необратимых ингибиторов моноаминоксидазы. Перед началом приема неселективных необратимых ингибиторов моноаминоксидазы должно пройти не менее 7 дней после окончания приема эсциталопрама.

Обратимый селективный ингибитор моноаминоксидазы А (моклобемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома не рекомендуется применять эсциталопрам одновременно с ингибитором моноаминоксидазы А моклобемидом. В случае если прием

такой комбинации препаратов признан клинически необходимым, рекомендуется начать с минимально возможных доз, а также проводить постоянный клинический мониторинг состояния пациента. Прием эсциталопрама можно начать, как минимум, через один день после отмены обратимого ингибитора моноаминоксидазы А моклобемида.

Необратимый ингибитор моноаминоксидазы В (селегилин)

Из-за риска развития серотонинового синдрома необходимо соблюдать осторожность при приеме эсциталопрама одновременно с необратимым ингибитором моноаминоксидазы В селегилином.

Средства, удлиняющие интервал QT

Недопустимо применение с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, такими как антиаритмики (прокаинамид, амиодарон и др.), антипсихотические средства/нейролептики (например, пимозид, производные фенотиазина (хлорпромазин, трифлуоперазин, тиоридазин и др.), производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол и др.), трициклические и тетрациклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, мапротилин и др.), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и подобные им антидепрессанты (например, флуоксетин, венлафаксин и др.), противомикробные препараты (макролидные антибиотики и их аналоги, например, эритромицин, кларитромицин; производные хинолона и фторхинолона: спарфлоксацин, моксифлоксацин; пентамидин), противогрибковые средства азолового ряда (кетоконазол, флуконазол), домперидон, ондансетрон, поскольку эсциталопрам в дозах, превышающих 20 мг в сутки, может вызвать аномальные изменения электрической активности сердца (удлинение интервала QT на ЭКГ) и привести к нарушению сердечного ритма (в том числе развитие аритмий по типу «пируэт»), которое может оказаться фатальным.

Серотонинергические лекарственные препараты

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

Лекарственные препараты, снижающие порог судорожной готовности

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут снижать порог судорожной готовности. Требуется проявлять осторожность при одновременном с эсциталопрамом применении других лекарственных препаратов, снижающих порог судорожной готовности (трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, антипсихотических препаратов (нейролептиков) – производных фенотиазина, тиоксантена и бутирофенона, мефлохина, бупропиона и трамадола).

Литий, триптофан

Поскольку зарегистрированы случаи усиления действия при одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и лития или триптофана, рекомендуется проявлять осторожность при одновременном применении эсциталопрама с этими препаратами.

Зверобой продырявленный

Одновременное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению числа побочных эффектов.

Антикоагулянты и средства, влияющие на свертываемость крови

Нарушение свертываемости крови может возникнуть при одновременном применении эсциталопрама с пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови (например, атипичными нейролептиками и производными фенотиазина, большинством трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами, тиклопидином и дипиридамолом). В подобных случаях при начале или окончании терапии эсциталопрамом необходим тщательный мониторинг свертываемости крови. Одновременный прием с нестероидными противовоспалительными препаратами может привести к увеличению числа кровотечений.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику эсциталопрама

Метаболизм эсциталопрама в основном осуществляется при участии изофермента CYP2C19. В меньшей степени в метаболизме могут принимать участие изоферменты CYP3A4 и CYP2D6. Метаболизм основного метаболита – деметилированного эсциталопрама – видимо, частично катализируется изоферментом CYP2D6.

Одновременное применение эсциталопрама и омепразола (ингибитор изофермента CYP2C19) в дозе 30 мг 1 раз/сутки приводит к умеренному (примерно 50%) повышению концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Одновременное применение эсциталопрама и циметидина (ингибитора изоферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2) в дозе 400 мг 2 раза в сутки приводит к повышению (примерно 70%) концентрации эсциталопрама в плазме крови. Таким образом, следует назначать с осторожностью эсциталопрам одновременно с *ингибиторами изофермента CYP2C19* (например, омепразолом, эзомепразолом, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) и циметидином. При одновременном применении эсциталопрама и вышеуказанных препаратов может потребоваться уменьшение дозы эсциталопрама на основе мониторинга побочных эффектов.

Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Эсциталопрам является ингибитором изофермента CYP2D6. Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью этого изофермента и имеющих малый терапевтический индекс, например, флекаинида, пропафенона и метопролола (в случаях применения при сердечной недостаточности) или лекарственных средств, в основном метаболизирующихся посредством изофермента CYP2D6 и действующих на центральную нервную систему, например, антидепрессантов: дезипрамина, кломипрамина, нортриптилина, или нейролептиков: рисперидона, тиоридазина, галоперидола. В этих случаях может потребоваться коррекция дозы.

Одновременное применение эсциталопрама и дезипрамина или метопролола приводит к двукратному увеличению концентрации двух последних препаратов.

Эсциталопрам может незначительно ингибировать изофермент CYP2C19. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных средств, метаболизирующихся CYP2C19.

Взаимодействие с алкоголем

Эсциталопрам не вступает с алкоголем в фармакодинамическое или фармакокинетическое взаимодействие. Однако, как и в случае с другими антидепрессантами, следует воздержаться от употребления алкоголя в течение всего периода лечения препаратом.

Особые указания

Нет данных о влиянии препарата на детей до 18 лет, в том числе на рост, половое созревание, когнитивные функции и поведение.

Антидепрессанты не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за повышенного риска возникновения суицидального поведения (суицидальных попыток и мыслей), враждебности (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и раздражения). Поэтому при назначении препарата Эсциталопрам или любых других антидепрессантов подросткам и молодым людям (младше 24 лет) следует соотнести риск суицида и пользы от их применения. В случае принятия решения о начале терапии антидепрессантами пациент должен находиться под тщательным наблюдением с целью раннего выявления нарушений или изменений поведения, а также суицидальных наклонностей.

При применении препаратов, принадлежащих к терапевтической группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, включая эсциталопрам, следует учитывать следующее: у некоторых пациентов с паническим расстройством в начале лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может наблюдаться усиление

тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает в течение первых двух недель лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного эффекта рекомендуется использовать низкие начальные дозы.

Следует отменить эсциталопрам в случае развития судорожных припадков. Не рекомендуется применение у больных с нестабильной эпилепсией; при контролируемых припадках необходимо тщательное наблюдение. При увеличении частоты судорожных припадков селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, включая эсциталопрам, должны быть отменены.

Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина связано с развитием акатизии – состояния, которое характеризуется неприятным изнурительным ощущением беспокойства и гиперактивностью и часто сопровождается неспособностью сидеть или стоять на одном месте. Такое состояние наиболее вероятно возникает на протяжении первых нескольких недель терапии. Повышение дозы может навредить пациентам, у которых возникли такие симптомы.

Эсциталопрам должен с осторожностью применяться у больных с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии маниакального состояния эсциталопрам должен быть отменен.

У пациентов с сахарным диабетом лечение эсциталопрамом может изменить уровень глюкозы в крови. Поэтому может потребоваться коррекция доз инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов.

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Поскольку улучшения может не наблюдаться в течение первых нескольких недель терапии или даже большего промежутка времени, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением до наступления улучшения их состояния.

Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно увеличение риска самоубийства.

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

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение, или пациенты со значимым уровнем размышления на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение. Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью риска суицида, должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы.

Пациенты (и лица, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и немедленно обращаться за медицинской консультацией при появлении этих симптомов.

На фоне приема препарата возникает гипонатриемия, возможно связанная с нарушением секреции антидиуретического гормона. Обычно исчезает при отмене терапии. Особенно высокий уровень риска у женщин старшего возраста. Осторожность должна проявляться при назначении эсциталопрама и других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина лицам, входящим в группу риска развития гипонатриемии: пожилым, больным с циррозом печени и принимающим препараты, способные вызывать гипонатриемию.

При приеме селективных ингибиторов серотонина были отмечены случаи развития кожных кровоизлияний (экхимоз и пурпура). Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам у больных со склонностью к кровотечениям, а также принимающих пероральные антикоагулянты и лекарства, влияющие на свертываемость крови.

Поскольку клинический опыт одновременного применения селективных ингибиторов серотонина и электросудорожной терапии ограничен, то при одновременном приеме эсциталопрама и электросудорожной терапии следует соблюдать осторожность.

Сочетать эсциталопрам и ингибиторы моноаминоксидазы А не рекомендуется из-за риска развития серотонинового синдрома.

Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам одновременно с лекарственными препаратами, обладающими серотонинергическим действием, например, суматриптаном или другими триптанами, трамадолом и триптофаном. У больных, принимающих эсциталопрам и другие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина одновременно с серотонинергическими препаратами, в редких случаях развивался серотониновый синдром. На его развитие может указывать комбинация таких симптомов, как ажитация, тремор, миоклонус и гипертермия. Если это произошло, следует немедленно прекратить одновременное лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и серотонинергическими препаратами и начать симптоматическое лечение.

В связи с ограниченным клиническим опытом рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Эсциталопрам может вызвать дозозависимое удлинение интервала QT на ЭКГ, что может привести к нарушению сердечного ритма. Случаи удлинения интервала QT и желудочковой аритмии, включая двунаправленную тахикардию, были зарегистрированы преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией, или с уже существующими удлинением интервала QT или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с сильной брадикардией, пациентам после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда или с некомпенсированной сердечной недостаточностью.

Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия и гипомагниемия, увеличивают риск развития аритмии.

Если эсциталопрам назначается пациентам с хроническим заболеванием сердца, перед началом лечения следует сделать ЭКГ.

Если во время лечения эсциталопрамом проявляются признаки сердечной аритмии, следует отменить лечение и сделать ЭКГ.

Резкое прекращение терапии препаратом Эсциталопрам может привести к синдрому отмены. В клинических исследованиях нежелательные явления при отмене лечения наблюдались примерно у 25% пациентов, получавших эсциталопрам, и у 15% пациентов, принимавших плацебо.

Риск при отмене лечения может зависеть от нескольких факторов, в том числе от длительности, дозы при лечении, а также скорости снижения дозы. Наиболее часто наблюдаются такие реакции, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию и ощущения удара током), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сны), возбуждение или беспокойство, тошнота и/или рвота, тремор, спутанность сознания, потоотделение, головная боль, диарея, учащенное сердцебиение, эмоциональная неустойчивость, раздражительность и расстройства зрения. Как правило, данные симптомы носят легкую или умеренную степень тяжести, однако у некоторых пациентов они могут принимать тяжелую форму.

Они обычно возникают в течение первых нескольких дней после отмены лечения, при этом гораздо реже сообщается о сходных симптомах у пациентов, которые случайно пропустили дозу.

Как правило, эти симптомы являются самоизлечивающимися и обычно проходят в течение 2 недель, хотя у некоторых людей они могут наблюдаться более длительное время (2-3 месяца и более). Поэтому рекомендуется постепенно снижать дозу эсциталопрама после

отмены лечения в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от потребностей пациента.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 7, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 28 таблеток в банки полимерные из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена.

По 2 или 4, или 8 контурных ячейковых упаковок № 7, или по 1 или 3 контурных ячейковых упаковок № 10, или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Производитель / Претензии и рекламации направлять по адресу:

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а; телефон/факс: (343) 215-89-01; e-mail: info@uralbfz.ru

Разработал:	Начальник ПТО
Согласовал:	И.о.начальника ОКК
	УЛФН
	ЗИДП