

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цивельт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Цивельт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Цивельт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эсциталопрам.

Цивельт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка препарата содержит: 6,39 мг эсциталопрама оксалата, в пересчете на эсциталопрам 5,0 мг.

Цивельт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка препарата содержит: 12,77 мг эсциталопрама оксалата, в пересчете на эсциталопрам 10,0 мг.

Цивельт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка препарата содержит: 25,54 мг эсциталопрама оксалата, в пересчете на эсциталопрам 20,0 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Цивельт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Цивельт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Цивельт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Цивельт показан к применению у взрослых при:

- депрессивных эпизодах любой степени тяжести;

- паническом расстройстве с/без агорафобии;
- социальном тревожном расстройстве (социальная фобия);
- генерализованном тревожном расстройстве;
- обсессивно-компульсивном расстройстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессивные эпизоды

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут.

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.

Паническое расстройство с/без агорафобии

В течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг/сут, которая затем увеличивается до 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут.

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

Социальное тревожное расстройство (социальная фобия)

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут.

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

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 один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза впоследствии может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут.

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.

Прекращение лечения

При прекращении лечения эсциталопрамом дозу следует уменьшать постепенно в течение 1–2 недель во избежание возникновения синдрома «отмены».

Дети

Препарат не следует применять у детей и подростков младше 18 лет (см. разделы 4.3., 4.4.). Кроме того, нет достаточного объема данных долгосрочных исследований по безопасности применения препарата у детей и подростков, касающихся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуется применять половину обычно рекомендуемой дозы (т.е. всего 5 мг/сут) и более низкую максимальную дозу (10 мг/сут).

Пациенты с нарушением функции почек

При легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции доз не требуется. Пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) ниже 30 мл/мин) следует назначать препарат Цивельт с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сут.

Сниженная активность изофермента CYP2C19

Для пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сут.

Способ применения

Препарат Цивельт назначают перорально один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эсциталопраму или к любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1.;

- одновременный прием неселективных необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (МАО);
- одновременный прием пимозиды;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность применения не подтверждены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), мания и гипомания, фармакологически неконтролируемая эпилепсия, выраженное суицидальное поведение, сахарный диабет, цирроз печени, склонность к кровотечениям, закрытоугольная глаукома или глаукома в анамнезе; одновременный прием с ингибитором МАО А (моклобемидом) и ингибитором МАО В (селегилином), серотонинергическими лекарственными препаратами, препаратами, снижающими порог судорожной готовности, литием, триптофаном, лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный, пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови, препаратами, способными вызвать гипонатриемию, препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP2C19, этанолом; при применении электросудорожной терапии (ЭСТ); при применении у пациентов пожилого возраста, при беременности и в период грудного вскармливания.

При применении препаратов, принадлежащих к терапевтической группе селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), включая эсциталопрам, следует учитывать информацию ниже.

Парадоксальная тревога

У некоторых пациентов с паническим расстройством в начале лечения антидепрессантами 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.

Судорожные припадки

Следует отменить эсциталопрам в случае первичного развития судорожных припадков или в случае усиления их частоты (у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией). СИОЗС не следует применять у больных с нестабильной эпилепсией; при контролируемых припадках необходимо тщательное наблюдение.

Мания/гипомания

Эсциталопрам должен с осторожностью применяться у пациентов с манией/гипоманией в

анамнезе. При развитии маниакального состояния эсциталопрам должен быть отменен.

Сахарный диабет

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

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии.

Поскольку 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 и 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. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо. Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью риска суицида, должно 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.

Акатизия/психомоторное возбуждение

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

Гипонатриемия

Гипонатриемия, возможно связанная с нарушением секреции антидиуретического гормона (АДГ) на фоне приема СИОЗС, возникает редко и обычно исчезает при отмене терапии. Осторожность должна проявляться при назначении эсциталопрама и других СИОЗС лицам, входящим в группу риска развития гипонатриемии: пожилым, больным с циррозом печени и принимающим препараты, способные вызывать гипонатриемию.

Кровотечение

При приеме СИОЗС были отмечены случаи развития кожных кровоизлияний (экхимоз и пурпура). Препараты группы СИОЗС/СИОЗСН также могут повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6., 4.8.). Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты и лекарства, влияющие на свертываемость крови, а также у больных со склонностью к кровотечениям.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

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

Обратимые селективные ингибиторы МАО А

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

Серотониновый синдром

Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам одновременно с лекарственными препаратами, обладающими серотонинергическим действием, например, суматриптаном или другими триптанами, трамadolом и триптофаном. У пациентов, принимающих эсциталопрам и другие СИОЗС одновременно с серотонинергическими препаратами, в редких случаях развивался серотониновый синдром. На его развитие может указывать комбинация таких симптомов, как агитация, тремор, миоклонус и гипертермия. Если это произошло, следует немедленно прекратить одновременное лечение СИОЗС и серотонинергическими препаратами и начать симптоматическое лечение.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе эсциталопрам, могут влиять на размер зрачков, вызывая мидриаз (расширение зрачка). За счет данного эффекта может уменьшаться угол обзора, а в дальнейшем может повышаться внутриглазное давление и развиваться закрытоугольная глаукома; особенно это характерно для пациентов с предрасположенностью к такому состоянию. В связи с этим следует с особой осторожностью применять эсциталопрам у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с наличием глаукомы в анамнезе.

Алкоголь

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

Ишемическая болезнь сердца

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

Случаи удлинения интервала QT

Было установлено, что эсциталопрам становится причиной дозозависимого удлинения интервала QT и желудочковой аритмии, включая двунаправленную тахикардию, эти случаи были зарегистрированы преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией, или уже с 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 гипомagneмия, увеличивают риск развития аритмии. Если эсциталопрам назначается пациентам с хроническим заболеванием сердца, перед началом лечения следует сделать электрокардиограмму (ЭКГ). Если во время лечения эсциталопрамом проявляются признаки сердечной аритмии, следует отменить лечение и сделать ЭКГ.

Симптомы отмены при прекращении терапии СИОЗС

Симптомы отмены при прекращении лечения являются общими, особенно если лечение прекратили резко.

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Цивелът содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит натрия.

Дети

Антидепрессанты не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за повышенного риска возникновения суицидального поведения (попыток суицида и суицидальных мыслей), враждебности (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и раздражения). В случае принятия на основании клинической оценки решения о начале терапии антидепрессантами пациент должен находиться под тщательным наблюдением.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Неселективные необратимые ингибиторы МАО

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

Применять эсциталопрам одновременно с неселективными необратимыми ингибиторами

МАО запрещено. Прием эсциталопрама может быть начат через 14 дней после отмены приема необратимых ингибиторов МАО. Перед началом приема неселективных необратимых ингибиторов МАО должно пройти не менее 7 дней после окончания приема эсциталопрама.

Обратимый селективный ингибитор МАО А (моклубемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома не рекомендуется применять эсциталопрам одновременно с ингибитором МАО А моклубемидом. 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 МАО А моклубемида.

Необратимый ингибитор МАО В (селегилин)

Из-за риска развития серотонинового синдрома необходимо соблюдать осторожность при приеме эсциталопрама одновременно с необратимым ингибитором МАО 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 (кетоназол, 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

СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Требуется проявлять осторожность

при одновременном с эсциталопрамом применением других лекарственных препаратов, снижающих порог судорожной готовности (трициклических антидепрессантов, СИОЗС, антипсихотических препаратов (нейролептиков) – производных фенотиазина, тиоксантена и бутирофенона, – мефлохина, бупропиона и трамадола).

Литий, триптофан

Поскольку зарегистрированы случаи усиления действия при одновременном применении СИОЗС и лития или триптофана, рекомендуется проявлять осторожность, при одновременном применении эсциталопрама с этими препаратами.

Зверобой продырявленный

Одновременное применение СИОЗС и препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению числа нежелательных реакций.

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.

Лекарственные средства, вызывающие гипокалиемию/гипомагниемию

Требуется соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, вызывающих развитие гипокалиемии/гипомагниемии, поскольку при данных состояниях повышается риск развития злокачественных аритмий.

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) приводит к умеренному (примерно 50 %) повышению концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Одновременный прием 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, применять максимально возможные дозы эсциталопрама одновременно с ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразолом, флуоксетином, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) и циметидином следует с осторожностью. При одновременном приеме эсциталопрама и вышеуказанных препаратов на основе клинической оценки может потребоваться уменьшение дозы эсциталопрама.

Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Эсциталопрам является ингибитором изофермента CYP2D6. Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных препаратов, метаболизирующихся с помощью этого изофермента и имеющих малый терапевтический индекс, например, флекаинида, пропafenона и метопролола (в случаях применения при сердечной недостаточности) или медицинских препаратов, в основном метаболизирующихся посредством CYP2D6 и действующих на центральную нервную систему, например, антидепрессантов: дезипрамина, кломипрамина, нортриптилина или антипсихотических препаратов: 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 препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP2C19.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о приеме эсциталопрама во время беременности.

Исследования эсциталопрама на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Эсциталопрам во время беременности следует принимать только в случаях крайней необходимости и после тщательной оценки соотношения польза/риск.

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 СИОЗС/СИОЗСН на поздних сроках беременности у новорожденного могут развиваться следующие побочные эффекты: 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 часов после рождения.

Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может увеличить риск развития устойчивой легочной гипертензии у новорожденных (persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN)). Наблюдаемый риск составил около 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции наблюдается 1–2 случая PPHN на 1000 беременностей.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов.

Лактация

Ожидается, что эсциталопрам будет выделяться с грудным молоком, поэтому во время лечения эсциталопрамом кормление грудью не рекомендуется.

Фертильность

Данные исследований на животных показали, что некоторые СИОЗС могут влиять на качество спермы. Данных исследований этого аспекта на животных для эсциталопрама нет. Сообщения о применении некоторых СИОЗС у человека показали, что влияние этих лекарственных препаратов на качество спермы является обратимым. До сих пор влияния эсциталопрама на фертильность человека не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Несмотря на то, что эсциталопрам не влияет на интеллектуальные функции и психомоторную активность, в период лечения больным не рекомендуется управлять автомобилем или механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены побочные эффекты, возникающие при приеме препаратов,

принадлежащих к классу СИОЗС и отмеченные при приеме эсциталопрама. Информация представлена на основании данных плацебо-контролируемых клинических исследований и спонтанных сообщений.

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения: частота неизвестна – недостаточная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания: часто – снижение аппетита, повышение аппетита, увеличение веса; нечасто – снижение веса; частота неизвестна – гипонатриемия, анорексия.

Психические нарушения: 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: очень часто – головная боль; 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.

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

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

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – ортостатическая гипотензия.

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

Желудочно-кишечные нарушения: 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, алоpecia, сыпь, зуд; частота неизвестна – экхимоз, ангионевротический отек.

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

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – импотенция, нарушение эякуляции; нечасто – метроррагия (маточное кровотечение), меноррагия; частота неизвестна – галакторея, послеродовое кровотечение*, приапизм.

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

* Данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 4.6.).

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационный период были отмечены случаи удлинения интервала QT, в основном у пациентов с ранее существующими заболеваниями сердца. 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 30 мг/сут.

Эпидемиологические исследования с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали существование повышенного риска костных переломов у пациентов, принимающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм возникновения этого риска не установлен.

Отмена препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН (особенно резкая) часто приводит к возникновению синдрома «отмены». Наиболее часто возникают головокружение, расстройства чувствительности (в том числе парестезии и ощущения прохождения тока), расстройства сна (в том числе бессонница и интенсивные сновидения), агитация 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке эсциталопрамом ограничены, во многих таких случаях имелась и передозировка другими препаратами. В большинстве случаев симптомы передозировки не проявляются или проявляются слабо.

Случаи передозировки эсциталопрамом (без приема других препаратов) с летальным исходом единичны, в большинстве случаев имеет место также передозировка другими препаратами.

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).

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB10.

Механизм действия

Эсциталопрам является антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина с высокой аффинностью к первичному месту связывания. Эсциталопрам также связывается с аллостерическим местом связывания белка-транспортера, с аффинностью меньшей в тысячу раз. Аллостерическая модуляция белка-транспортера усиливает связывание эсциталопрама в первичном месте связывания, что приводит к более полному ингибированию обратного захвата серотонина.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание почти полное и не зависит от времени приема пищи. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 4 часа после многократного применения. Абсолютная биодоступность эсциталопрама составляет около 80 %.

Распределение

Кажущийся объем распределения ($V_{d\beta}/F$) после перорального применения составляет от 12 до 26 л/кг. Связывание эсциталопрама и его основных метаболитов с белками плазмы крови ниже 80 %.

Биотрансформация

Эсциталопрам метаболизируется в печени до деметилированного и дидеметилированного метаболитов. Оба метаболита являются фармакологически активными. Азот может окисляться до метаболита N-оксида. Основное вещество и его метаболиты частично выводятся в виде глюкуронидов. После многократного применения средняя концентрация деметил- и дидеметил- метаболитов обычно составляет 28–31 % и менее 5 %, соответственно, от концентрации эсциталопрама. Биотрансформация эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит, главным образом, с помощью изофермента CYP2C19. Возможно некоторое участие изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после многократного применения составляет около 30 часов. Клиренс при приеме внутрь (Cl_{oral}) составляет 0,6 л/мин. У основных метаболитов эсциталопрама период полувыведения более продолжителен. Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью (метаболический путь) и почками, большая часть выводится в виде метаболитов с мочой.

Линейность (нелинейность)

Кинетика эсциталопрама линейна. Равновесная концентрация (C_{ss}) достигается примерно через 1 неделю. Средняя C_{ss} – 50 нмоль/л (от 20 до 125 нмоль/л) достигается при суточной дозе 10 мг.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пожилых (старше 65 лет) эсциталопрам выводится медленнее, чем у более молодых пациентов. Количество вещества, находящегося в системном кровотоке, рассчитанное с помощью фармакокинетического показателя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) у пациентов пожилого возраста на 50 % больше, чем у молодых здоровых добровольцев.

Полиморфизм (у лиц с низкой активностью изоферментов CYP2C19 или CYP2D6)

У лиц со слабой активностью изофермента CYP2C19 концентрация эсциталопрама в два раза выше, чем в случаях с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений концентрации эсциталопрама в случаях со слабой активностью изофермента CYP2D6 обнаружено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза

Тальк

Гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная

Натрия стеарилфумарат

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза 2910 (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Титана диоксид (E171)

Полиэтиленгликоль (макрогол) 400

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки комбинированного материала ПВХ/ПВДХ или ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 56, 60, 70, 80 или 90 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей силикагель.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров или по 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цивельт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.