

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

Эсциталопрам Реневал, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эсциталопрам Реневал, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эсциталопрам Реневал, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эсциталопрам.

Эсциталопрам Реневал, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг эсциталопрама (в виде оксалата).

Эсциталопрам Реневал, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг эсциталопрама (в виде оксалата).

Эсциталопрам Реневал, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг эсциталопрама (в виде оксалата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эсциталопрам Реневал, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета. Допускается шероховатость поверхности.

Эсциталопрам Реневал, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской. На поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета. Допускается шероховатость поверхности.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Эсциталопрам Реневал, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской. На поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета. Допускается шероховатость поверхности.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Эсциталопрам Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- депрессивных эпизодах любой степени тяжести;
- панических расстройствах с/без агорафобии;
- социальном тревожном расстройстве (социальная фобия);
- генерализованном тревожном расстройстве;
- обсессивно-компульсивном расстройстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессивные расстройства

Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки. Для достижения антидепрессивного эффекта обычно требуется 2–4 недели. После исчезновения симптомов депрессии терапию необходимо продолжать, как минимум, еще в течение 6 месяцев для закрепления полученного эффекта.

Паническое расстройство с/без агорафобии

В течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг в сутки, которая затем увеличивается до 10 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки. Максимальный эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Терапия длится несколько месяцев.

Социальное тревожное расстройство (социальная фобия)

Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки. Ослабление симптомов обычно развивается через 2–4 недели после начала лечения.

Социальное тревожное расстройство является заболеванием с хроническим течением, для закрепления ответа на терапию рекомендуется продолжать лечение в течение 3 месяцев.

Для предотвращения рецидивов заболевания препарат может назначаться в течение 6 месяцев или дольше в зависимости от индивидуальной реакции пациента. Рекомендуется регулярно осуществлять оценку проводимого лечения.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг 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.

Генерализованное тревожное расстройство

Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки. Рекомендуемая длительность терапевтического курса составляет 3 месяца для закрепления ответа на терапию. Для предотвращения рецидивов заболевания допускается длительный прием препарата (6 месяцев и дольше). Рекомендуется регулярно осуществлять оценку проводимого лечения.

Отмена препарата

При прекращении лечения препаратом Эсциталопрам Реневал дозу следует уменьшать постепенно в течение 1–2 недель во избежание возможного возникновения реакций «отмены».

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуется принимать половину обычно рекомендуемой дозы (то есть всего 5 мг в сутки) и более низкую максимальную дозу (10 мг в сутки).

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекция доз не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (CL_{CR}) ниже 30 мл/мин) следует назначать Эсциталопрам Реневал с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза в течение первых 2 недель лечения составляет 5 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг в сутки. При тяжелой степени печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат Эсциталопрам Реневал назначается под пристальным контролем врача.

Пациенты со сниженной активностью изофермента CYP2C19

Для пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых 2 недель лечения составляет 5 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг в сутки.

Дети

Эсциталопрам Реневал не следует применять у детей и подростков от 0 до 18 лет (см. раздел 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.

Способ применения

Препарат Эсциталопрам Реневал назначают перорально 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Таблетки 10 мг и 20 мг можно разделить на равные дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эсциталопраму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременный прием необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО);
- одновременный прием с обратимыми ингибиторами моноаминоксидазы типа А (МАО-А) или обратимыми неселективными ингибиторами МАО;
- одновременный прием пимозиды.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Выраженная почечная недостаточность (CL_{CR} 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 моноаминоксидазы типа В (МАО-В) (селегилином), серотонинергическими лекарственными препаратами, препаратами, снижающими порог судорожной готовности, литием, триптофанами, 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 (см. раздел 4.5.); электросудорожная терапия (ЭСТ); пожилой возраст; беременность, период грудного вскармливания.

Особые указания

При приеме 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 ослабевает в течение первых 2 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 увеличения их частоты (у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией). СИОЗС не следует применять у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациенты с контролируемой эпилепсией должны находиться под тщательным наблюдением.

Мания/гипомания

Эсциталопрам должен с осторожностью применяться у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии маниакальной фазы 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 дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до улучшения их состояния. Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно повышение риска самоубийства.

Другие психические состояния, для лечения которых назначают эсциталопрам, могут также быть связаны с повышенным риском возникновения суицидальных явлений. Кроме того, эти состояния могут являться сопутствующей патологией по отношению к большому депрессивному расстройству. При лечении пациентов с другими

психическими расстройствами следует соблюдать те же самые предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальные явления, или пациенты со значимым уровнем суицидального мышления до начала лечения в большей степени подвержены риску возникновения суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением. 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 таких пациентов и, в частности, пациентов с высоким риском суицида, должно проводиться под тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и после изменения дозы. Пациенты (и лица, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычные изменения в поведении, и немедленно обращаться за медицинской консультацией при появлении этих симптомов.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Прием СИОЗС/селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) ассоциируется с развитием актазии, 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

При приеме СИОЗС сообщалось о редких случаях развития гипонатриемии, возможно связанной с неадекватной секрецией антидиуретического гормона (АДГ) и обычно проходящей при прекращении терапии. Следует соблюдать осторожность у пациентов, входящих в группу риска развития гипонатриемии, таких как пациенты пожилого возраста, пациенты с циррозом печени или пациенты, принимающие лекарственные препараты, способные вызвать гипонатриемию.

Кровотечение

При приеме СИОЗС были отмечены случаи развития кожных кровоизлияний, таких как экхимоз и пурпура. Препараты групп СИОЗС/СИОЗСН могут повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6. и 4.8.). Следует соблюдать осторожность

у принимающих эсциталопрам пациентов при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов и лекарственных препаратов, влияющих на свертываемость крови, а также у пациентов со склонностью к кровотечениям.

ЭСТ

Поскольку клинический опыт одновременного применения СИОЗС и ЭСТ ограничен, 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 принимать эсциталопрам одновременно с лекарственными препаратами с серотонинергическим действием, такими как триптаны (включая суматриптан), опиоиды (включая трамадол, бупренорфин) и триптофан. Сообщалось о редких случаях развития серотонинового синдрома у пациентов, принимающих эсциталопрам и другие СИОЗС одновременно с серотонинергическими лекарственными препаратами. На развитие серотонинового синдрома может указывать комбинация таких симптомов, как агитация, тремор, миоклонус и гипертермия. Если это произошло, следует немедленно прекратить прием СИОЗС и серотонинергических лекарственных препаратов и начать симптоматическое лечение.

Если одновременное лечение клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно во время начала терапии и в период увеличения дозы.

Синдром «отмены» после прекращения терапии

При прекращении лечения часто встречается синдром «отмены», особенно при резком прекращении лечения. В клинических исследованиях нежелательные реакции при прекращении лечения наблюдались приблизительно у 25 % пациентов, получавших лечение эсциталопрамом, и у 15 % пациентов, получавших плацебо.

Риск возникновения синдрома «отмены» может зависеть от нескольких факторов, включая длительность терапии и дозу препарата, а также скорость снижения дозы. Наиболее часто сообщалось о таких реакциях, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию и ощущение удара электрическим током), нарушения сна (включая бессонницу и интенсивные сновидения), агитация или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головная боль, диарея, ощущение сердцебиения, эмоциональная нестабильность, раздражительность и нарушения зрения.

Обычно эти симптомы имеют легкую или среднюю степень выраженности, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми.

Обычно симптомы возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но крайне редко сообщалось о возникновении таких симптомов у пациентов, случайно пропустивших прием препарата.

Как правило, эти симптомы проходят самостоятельно обычно в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут быть продолжительными (2–3 месяца или более). Поэтому при прекращении лечения рекомендуется постепенное снижение дозы на протяжении нескольких недель или месяцев в соответствии с состоянием пациента.

Алкоголь

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В связи с ограниченным опытом применения у пациентов с ИБС рекомендуется соблюдать осторожность при приеме препарата.

Удлинение интервала QT

Было установлено, что эсциталопрам вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и желудочковой аритмии, включая двунаправленную желудочковую тахикардию (типа «пируэт»), преимущественно у пациентов женского пола, у пациентов с гипокалиемией или уже существующим удлинением интервала QT, или другими заболеваниями сердца.

Требуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с выраженной брадикардией или у пациентов с недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Нарушения электролитного баланса, такие как гипокалиемия и гипомagneмия, повышают риск развития злокачественных аритмий, необходимо скорректировать эти нарушения перед началом лечения эсциталопрамом.

У пациентов со стабильным течением ИБС перед началом лечения необходимо сделать электрокардиограмму (ЭКГ).

При возникновении признаков аритмии сердца во время лечения эсциталопрамом необходимо прекратить терапию и сделать ЭКГ.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе эсциталопрам, могут влиять на размер зрачка, приводя к развитию мидриаза. Такой мидриатический эффект может привести к сужению угла передней камеры, что приводит к повышенному внутриглазному давлению и развитию закрытоугольной глаукомы, особенно у предрасположенных пациентов. Поэтому эсциталопрам следует принимать с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с наличием глаукомы в анамнезе.

Сексуальная дисфункция

СИОЗС/СИОЗСН могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции. Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись и после прекращения приема СИОЗС/СИОЗСН.

Дети

Антидепрессанты не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет из-за повышенного риска возникновения суицидального поведения (попыток суицида и суицидальных мыслей), враждебности (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и гнева). Если на основании клинической необходимости все же принимается решение о терапии, пациент должен находиться под тщательным наблюдением на предмет появления суицидальных симптомов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Сообщалось о возникновении серьезных реакций у пациентов, принимающих СИОЗС одновременно с необратимыми неселективными ингибиторами МАО, а также у пациентов, которые недавно прекратили прием СИОЗС и начали лечение ингибиторами МАО. В некоторых случаях у пациентов развивался серотониновый синдром. Прием эсциталопрама одновременно с необратимыми неселективными ингибиторами МАО противопоказан (см. раздел 4.3.). Прием эсциталопрама может быть начат через 14 дней после отмены приема необратимых ингибиторов МАО. Прием необратимых неселективных ингибиторов МАО можно начинать не ранее, чем через 7 дней после прекращения приема эсциталопрама.

Обратимый селективный ингибитор МАО-А (мокlobемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома не рекомендуется принимать эсциталопрам одновременно с ингибитором МАО-А мокlobемидом. В случае если прием такой комбинации препаратов признан необходимым, следует начать с минимальных

рекомендуемых доз, а также настоятельно рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. Прием эсциталопрама можно начать, как минимум, через 1 день после отмены обратимого ингибитора МАО-А моклобемида.

Обратимый неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является обратимым неселективным ингибитором МАО и не должен применяться у пациентов, получающих терапию эсциталопрамом. В случае, если прием такой комбинации препаратов признан клинически необходимым, рекомендуется начать с минимально возможных доз, а также проводить постоянный клинический мониторинг состояния пациента.

Необратимый селективный ингибитор МАО-В (селегилин)

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

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования применения эсциталопрама в комбинации с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, не проводились. Нельзя исключить аддитивный эффект эсциталопрама и данных лекарственных препаратов. Следовательно, противопоказан одновременный прием эсциталопрама и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, таких как антиаритмические препараты классов IA и III, нейролептики (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические и тетрациклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, мапротилин и др.), СИОЗС и подобные им антидепрессанты (например, флуоксетин, венлафаксин и др.), некоторые 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, препараты для лечения малярии, в частности, галофантрин, некоторые антигистаминные препараты (астемизол, мизоластин).

Серотонинергические лекарственные препараты

Совместный прием с серотонинергическими лекарственными препаратами, например, опиоидами (включая трамадол, бупренофрин) и триптанами (включая суматриптан) может привести к развитию серотонинового синдрома.

Лекарственные препараты, снижающие порог судорожной готовности

СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Требуется проявлять осторожность при одновременном применении с эсциталопрамом других лекарственных препаратов,

снижающих порог судорожной готовности (например, антидепрессантов (трициклических антидепрессантов, СИОЗС), 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 приеме эсциталопрама с этими препаратами.

Зверобой продырявленный

Одновременное применение СИОЗС и растительных 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 приеме эсциталопрама с пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови (например, атипичными антипсихотиками и производными фенотиазина, большинством трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), тиклопидином и дипирадамолом). В подобных случаях у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, в начале или в конце терапии эсциталопрамом необходим тщательный мониторинг свертываемости крови. Одновременный прием с НПВП может привести к увеличению числа кровотечений.

Алкоголь

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

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.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств 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.

Одновременный прием эсциталопрама и омепразола (ингибитор изофермента CYP2C19) приводил к умеренному (примерно на 50 %) повышению концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Одновременный прием эсциталопрама и циметидина (общего ингибитора ферментов с умеренной активностью) приводил к умеренному повышению (примерно на 70 %) концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Таким образом, следует соблюдать осторожность при приеме максимальных доз эсциталопрама одновременно с ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразолом, флуоксетином, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) и циметидином. На основании клинической оценки может потребоваться уменьшение дозы эсциталопрама.

Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных средств

Эсциталопрам является ингибитором фермента CYP2D6. Необходимо проявлять осторожность при одновременном приеме эсциталопрама и лекарственных препаратов, метаболизирующихся при участии этого изофермента и имеющих узкий терапевтический индекс, например, флекаинида, пропafenона и метопролола (в случаях применения при сердечной недостаточности) или некоторых лекарственных препаратов, действующих на центральную нервную систему (ЦНС) и в основном метаболизирующихся посредством CYP2D6, например, антидепрессантов (дезипрамин, кломипрамин, нортриптилин) или антипсихотических препаратов (рисперидон, тиоридазин и галоперидол). В этих случаях может потребоваться коррекция дозы.

Одновременный прием эсциталопрама и дезипрамина или метопролола приводил к двукратному увеличению концентрации в плазме крови двух последних препаратов.

Эсциталопрам может незначительно ингибировать изофермент CYP2C19. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме эсциталопрама и лекарственных препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP2C19.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные клинические данные о применении 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 матерью продолжался на поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре, то за новорожденными следует установить наблюдение. В случае, если прием эсциталопрама продолжался вплоть до родов или был прекращен незадолго до родов, у новорожденного возможно развитие симптомов «отмены».

В случае приема матерью СИОЗС/СИОЗСН на поздних сроках беременности, у новорожденного могут развиваться следующие симптомы: угнетение дыхания, цианоз, апноэ, судороги, нестабильная температура, трудности с приемом пищи, рвота, гипогликемия, гипертонус, гипотонус, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, выраженная вялость, постоянный плач, сонливость, плохой сон. Данные симптомы могут возникнуть вследствие либо эффектов «отмены», либо чрезмерного серотонинергического действия. В большинстве случаев подобные осложнения развиваются сразу же или в скором времени (в течение 24 часов) после родов.

Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повысить риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Наблюдаемый риск составил около 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции наблюдается 1–2 случая ПЛГН на 1000 беременностей.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после приема препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение месяца до родов (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Лактация

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

Фертильность

Данные исследований на животных свидетельствуют о том, 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. Влияние эсциталопрама на фертильность у человека до сих пор не наблюдалось.

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

Несмотря на имеющиеся данные, что эсциталопрам не влияет на интеллектуальную функцию и психомоторную активность, при применении психоактивных лекарственных препаратов может наблюдаться нарушение критической оценки своих действий

или ухудшение навыков, в период лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, 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.

Частота указана как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: неизвестно – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения: неизвестно – неадекватная секреция АДГ.

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

Психические нарушения: часто – чувство тревоги, беспокойство, необычные сновидения, снижение либидо, аноргазмия (у женщин); нечасто – бруксизм, агитация, нервозность, панические атаки, спутанность сознания; редко – агрессия, деперсонализация, галлюцинации; неизвестно – 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 – нарушение вкусовых ощущений, нарушение сна, синкопальные состояния; редко – серотониновый синдром; неизвестно – дискинезия, двигательные нарушения, судорожные расстройства, психомоторное возбуждение/акатизия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – мидриаз, нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – тиннитус.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия; редко – брадикардия;

неизвестно – удлинение интервала QT на ЭКГ.

Нарушения со стороны сосудов: неизвестно – 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, запор, рвота, сухость во рту; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное кровотечение).

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенная потливость; нечасто – крапивница, алопеция, сыпь, зуд; неизвестно – экхимоз, ангионевротический отек.

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

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – импотенция, нарушения эякуляции (у мужчин); нечасто – метроррагия (маточное кровотечение), меноррагия (у женщин); неизвестно – галакторея, послеродовое кровотечение (у женщин), приапизм (у мужчин).

Случаи послеродового кровотечения зарегистрированы для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4. и 4.6.).

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – усталость, пирексия; нечасто – отеки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Удлинение интервала QT

В пострегистрационный период были отмечены случаи удлинения QT, в основном у пациентов с ранее существующими заболеваниями сердца. В двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях ЭКГ у здоровых участников исследования изменения от базового значения QTc (коррекция по формуле Фридеричиа) составило 4,3 мсек для дозы 10 мг в сутки и 10,7 мсек для дозы 30 мг в сутки.

Класс-эффект

Эпидемиологические исследования, проведенные преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышенный риск костных переломов у пациентов, принимающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий

к данному риску, неизвестен.

Синдром «отмены» при прекращении терапии

Прекращение приема препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (особенно резкое) часто приводит к развитию симптомов «отмены». Чаще всего сообщается о головокружении, расстройстве чувствительности (в том числе парестезии и ощущении прохождения тока), расстройстве сна (в том числе бессоннице и интенсивных сновидениях), ажитации или чувстве тревоги, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диарее, сердцебиении, эмоциональной нестабильности, раздражительности, расстройстве зрения. Как правило эти явления выражены слабо или умеренно и спонтанно исчезают, однако, у некоторых пациентов они могут проявляться в более тяжелой форме и/или более длительно. Следовательно, когда лечение эсциталопрамом более не требуется, препарат следует отменять постепенно путем снижения его дозы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, (+ 374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25.

Телефон: + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Клинические данные о передозировке эсциталопрамом ограничены, во многих случаях отмечалась сопутствующая передозировка другими лекарственными препаратами. Сообщалось, что в большинстве случаев симптомы передозировки были легкими или отсутствовали. О летальных исходах при передозировке только эсциталопрамом сообщается редко, большинство случаев были связаны с передозировкой другими

препаратами. При приеме эсциталопрама в диапазоне доз 400–800 мг в монотерапии клинически значимых симптомов передозировки не возникало.

Симптомы

При передозировке эсциталопрамом в основном зарегистрированы симптомы со стороны ЦНС (от головокружения, тремора и ажитации до редких случаев развития серотонинового синдрома, судорог и комы), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота/рвота), со стороны сердца и сосудов (гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT и аритмия) и нарушение водно-солевого 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 общую симптоматическую и поддерживающую терапию.

Контроль ЭКГ при передозировке рекомендуется выполнять пациентам с застойной сердечной недостаточностью, при брадиаритмии, при одновременном применении лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, а также пациентам с нарушениями обмена веществ, например, при нарушении функции печени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N06AB10

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эсциталопрам – селективный ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) с высокой аффинностью к первичному активному центру. Он также связан с аллостерическим центром на транспортёре серотонина с аффинностью ниже в 1000 раз.

Эсциталопрам не имеет совсем или имеет очень слабую способность связываться с рядом рецепторов, включая: серотониновые 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂ рецепторы, дофаминовые D₁ и D₂ рецепторы, альфа₁-, альфа₂-, бета-адренергические рецепторы, гистаминовые H₁, мускариновые холинергические, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы. Ингибирование обратного захвата 5-НТ является единственным возможным механизмом

действия, который объясняет фармакологическое и клиническое воздействие эсциталопрама.

Клиническая эффективность и безопасность

Депрессивные эпизоды тяжелой степени

Была обнаружена эффективность эсциталопрама при неотложном лечении депрессивных эпизодов тяжелой степени в трех из четырех двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных (8-недельных) исследованиях. Во время долгосрочного исследования по предотвращению срывов 274 пациентов, прошедших первоначальную 8-недельную фазу открытого исследования и принимавших эсциталопрам в дозировке 10 мг или 20 мг в сутки, были рандомизированы и в дальнейшем принимали эсциталопрам в той же дозировке или плацебо на протяжении 36 недель. На протяжении данного исследования пациенты, которые продолжали принимать эсциталопрам, не испытывали срыва в течение более длительного периода времени в последующие 36 недель по сравнению с теми, кто принимал плацебо.

Социальная фобия

Эсциталопрам показал свою эффективность как на протяжении трех краткосрочных (12-недельных) исследований, так и во время 6-месячных исследований по предотвращению срыва у пациентов с социальной фобией. На протяжении 24-недельного исследования подбора дозы была показана эффективность эсциталопрама в дозе 5 мг, 10 мг, 20 мг.

Генерализованное тревожное расстройство

Эсциталопрам в дозировке 10 мг и 20 мг показал свою эффективность в четырех из четырех плацебо-контролируемых исследованиях.

Суммарный анализ трех сводных исследований, включающих в себя 421 пациента, принимающего эсциталопрам, и 429 пациентов, принимающих плацебо, включал в себя 47,5 % и 28,9 % пациентов, у которых лечение достигло цели, соответственно, и 37,1 % и 20,8 % пациентов, болезнь которых перешла в ремиссии. Устойчивое воздействие наблюдалось, начиная с 1 недели.

Поддержание эффективности эсциталопрама в дозировке 20 мг в день было продемонстрировано в рамках 24–76-недельного рандомизированного исследования, направленного на поддержание эффективности лечения, проведенного с участием 373 пациентов, у которых наблюдалось улучшение на протяжении первоначального 12-недельного открытия.

Обсессивно-компульсивное расстройство

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании действие эсциталопрама в дозировке 20 мг сравнивалось с плацебо на основании подсчетов по обсессивно-компульсивной шкале Йеля-Брауна через 12 недель. Через 24 недели эсциталопрам в дозировке 10 мг и 20 мг в день показал более высокие результаты по сравнению с плацебо.

Профилактика рецидивов была продемонстрирована при приеме эсциталопрама в дозировке 10 мг и 20 мг в день пациентами, лечение которых эсциталопрамом показало успешные результаты на протяжении 16-недельного открытого исследования, которые участвовали в 24-недельном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании. На протяжении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ЭКГ, проводимого на здоровых пациентах, отличие QT от изолинии (коррекция по формуле Fridericia) составило 4,3 мсек (90 % ДИ: 2,2, 6,4) при дозировке в 10 мг в день и 10,7 мсек (90 % ДИ: 8,6, 12,8) при дозировке 30 мг в день.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Препарат всасывается практически полностью. Всасывание не зависит от приема пищи. Биодоступность – 80 %. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) – 4 часа.

Распределение

Кинетика эсциталопрама линейна. Равновесная концентрация (C_{ss}) достигается через 1 неделю. Средняя C_{ss} – 50 нмоль/л (от 20 до 125 нмоль/л) достигается при суточной дозе 10 мг. Предполагаемый объем распределения – от 12 до 26 л/кг. Связь с белками плазмы крови не превышает 80 % для эсциталопрама и основных метаболитов.

Биотрансформация

Эсциталопрам метаболизируется в печени до деметилированных и дидеметилированных метаболитов. Оба вещества фармакологически активны. Как исходное вещество, так и метаболиты частично экскретируются в виде глюкуронидов. После приема разных дозировок средняя концентрация диметилированных и дидеметилированных метаболитов, как правило, составляет 28–31 % и < 5 %, соответственно от концентрации эсциталопрама. Биотрансформация эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изоферментов цитохрома P450: CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после многократного применения – 30 часов. У основных метаболитов эсциталопрама $T_{1/2}$ более продолжителен. Клиренс плазмы (Cl_{oral}) – 0,6 л/мин.

Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью, и большая часть – почками, частично выводится в форме глюкуронидов. Средняя равновесная концентрация в 50 нмоль/л (в диапазоне от 20 до 125 нмоль/л) достигается при ежедневной дозировке в 10 мг.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции почек выведение эсциталопрама протекает медленнее (клиренс снижается на 17 %) без значимого влияния на фармакокинетику.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (CL_{CR} ниже 30 мл/мин) требуется осторожность.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (легкое нарушение или хроническое алкогольное поражение печени) $T_{1/2}$ эсциталопрама примерно в два раза длиннее и воздействие было приблизительно на 60 % выше, чем у субъектов с нормальным функционированием печени.

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

У пожилых пациентов эсциталопрам выводится медленнее по сравнению с молодыми пациентами. Количество эсциталопрама, находящегося в системном кровотоке, рассчитанное с помощью фармакокинетического показателя площади под кривой «концентрация – время» (AUC) у пожилых пациентов примерно на 50 % выше по сравнению с молодыми.

Пациенты, страдающие полиморфизмом

У пациентов со слабой активностью CYP2C19 концентрация эсциталопрама в 2 раза выше, чем в случаях с высокой активностью этого фермента. Значительных изменений концентрации препарата в случаях со слабой активностью изофермента CYP2D6 обнаружено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

- Целлюлоза микрокристаллическая;
- крахмал кукурузный прежелатинизированный;
- кроскармеллоза натрия (E468);
- кремния диоксид коллоидный (аэросил);
- магния стеарат.

Состав оболочки

- Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (E464);
- титана диоксид (E171);
- макрогол 4000 (E1521)

или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в контурной ячейковой упаковке в пачке для того, чтобы защитить от света, при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток, или 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

В Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Республика Казахстан

ТОО «Фармагейт-Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, Проспект Абая, дом 153,

кв. 38, почтовый индекс 050000

Тел.: +7 777 788 3809

e-mail: saldibekova@pharmagate.co.uk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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