

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ципралекс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эсциталопрам.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с риской и маркировкой «Е» и «L» симметрично вокруг риски.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Ципралекс показан к применению у взрослых для лечения

- больших депрессивных эпизодов;
- панического расстройства с/без агорафобии;
- социального тревожного расстройства (социальной фобии);
- генерализованного тревожного расстройства;
- обсессивно-компульсивного расстройства.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Большие депрессивные эпизоды

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/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 начальная доза 5 мг/сутки, которая затем увеличивается до 10 мг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть затем увеличена до максимальной – 20 мг/сутки.

Максимальный эффект достигается примерно через 3 месяца. Терапия длится несколько месяцев.

Социальное тревожное расстройство

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

Социальное тревожное расстройство является хроническим заболеванием, для закрепления ответа на терапию рекомендуется продолжать лечение в течение 3 месяцев. Для предотвращения рецидивов заболевания препарат может быть назначен 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/сутки.

Для закрепления ответа на терапию рекомендуется лечение в течение 3 месяцев. 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 может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сутки.

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

Прекращение лечения

При прекращении лечения препаратом Ципралекс дозу следует уменьшать постепенно в течение, по меньшей мере, 1-2 недель для того, чтобы избежать возможного развития симптомов отмены (см. разделы 4.4 и 4.8).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуется применять половину обычно рекомендуемой дозы (т.е. всего 5 мг/сутки) и более низкую максимальную дозу (10 мг/сутки) (см. раздел 5.2).

Дети и подростки

Ципралекс не следует применять у детей и подростков младше 18 лет (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

При легкой и умеренной почечной недостаточности коррекция доз не требуется. Пациентам с выраженной почечной недостаточностью (CL_{CR} ниже 30 мл/мин) следует назначать препарат с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью рекомендуемая доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сутки. Следует соблюдать осторожность и с особой тщательностью титровать дозу у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 5.2).

Медленные метаболизаторы изофермента CYP2C19

Для известных медленных метаболизаторов изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сутки (см. раздел 5.2).

Способ применения

Препарат Ципралекс принимают внутрь один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к эсциталопраму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременный прием неселективных необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) противопоказан из-за риска развития серотонинового синдрома с ажитацией, тремором, гипертермией и т. д. (см. раздел 4.5).

Применение эсциталопрама в комбинации с обратимыми ингибиторами МАО-А (например, моклобемидом) или обратимым неселективным ингибитором МАО линезолидом противопоказано из-за риска возникновения серотонинового синдрома (см. раздел 4.5).

Эсциталопрам противопоказан пациентам с зарегистрированным удлинением интервала QT или с врожденным синдромом удлиненного интервала QT.

Эсциталопрам противопоказан в комбинации с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5).

Одновременный прием с пимозидом.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препаратов, принадлежащих к терапевтическому классу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), включая эсциталопрам, следует учитывать следующее.

Парадоксальная тревога

У некоторых пациентов с паническим расстройством в начале лечения антидепрессантами может наблюдаться усиление симптомов тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно ослабевает в течение первых двух недель лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного эффекта рекомендуется применять низкие начальные дозы (см. раздел 4.2).

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

Эсциталопрам должен с осторожностью применяться у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии маниакальной фазы эсциталопрам должен быть отменен.

Диабет

У пациентов с диабетом прием эсциталопрама может влиять на показатели гликемического контроля. 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 (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Поскольку улучшения может не возникнуть в течение первых нескольких недель терапии или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до наступления улучшения их состояния.

Как показывает общая клиническая практика, на ранних стадиях выздоровления возможно повышение риска суицида.

Другие психические состояния, для лечения которых показан препарат Ципралекс, также могут сопровождаться повышенным риском возникновения суицидального поведения. 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 с суицидальным поведением в анамнезе или пациенты с выраженным уровнем размышлений на суицидальные темы 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 применении антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо.

Пациенты, в частности при наличии высокого суицидального риска, должны находиться под тщательным наблюдением, особенно в начале лечения и после изменения дозы препарата.

Пациенты (и лица, ухаживающие за ними) должны быть предупреждены о необходимости отслеживать любые признаки клинического ухудшения, возникновения суицидального

поведения и суицидальных мыслей, а также необычных изменений в поведении, и о необходимости немедленного обращения за врачебной помощью в случае появления подобных симптомов.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Прием препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) ассоциируется с развитием акатизии, характеризующейся чувством субъективно неприятного или угнетающего беспокойства и потребности в постоянном движении, часто в сочетании с неспособностью спокойно сидеть или стоять. Чаще всего это состояние возникает 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 (СНС 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, одновременно 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, 4.8). Препарат следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты; лекарственные средства, влияющие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотики, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), тиклопидин и дипиридамол) (см. раздел 4.5), а также у пациентов с известной предрасположенностью к кровотечениям.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Поскольку клинический опыт одновременного применения СИОЗС и электросудорожной терапии (ЭСТ) ограничен, при одновременном применении эсциталопрама и ЭСТ следует соблюдать осторожность.

Серотониновый синдром

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама с лекарственными препаратами с серотонинергическим действием, такими как триптаны (включая суматриптан), опиоиды (включая трамадол) и триптофан. Сообщалось о редких случаях развития серотонинового синдрома у пациентов, принимающих СИОЗС одновременно с серотонинергическими лекарственными препаратами. На развитие серотонинового синдрома может указывать комбинация таких симптомов, как агитация, тремор, миоклонус и гипертермия. В случае возникновения этих симптомов следует немедленно прекратить прием эсциталопрама и серотонинергических лекарственных препаратов и начать симптоматическое лечение.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе эсциталопрам, могут влиять на размер зрачка, вызывая мидриаз. Такой мидриатический эффект потенциально может вызывать сужение угла передней камеры глаза, приводя к повышению внутриглазного давления и развитию закрытоугольной глаукомы, особенно у пациентов с предрасположенностью. Поэтому эсциталопрам следует принимать с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

Зверобой продырявленный

Одновременный прием СИОЗС и растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению числа нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Симптомы отмены при прекращении лечения

При прекращении лечения, особенно резком, часто могут развиваться симптомы отмены (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях нежелательные явления при прекращении лечения наблюдали примерно у 25 % пациентов, получавших терапию эсциталопрамом, и у 15 % пациентов, получавших плацебо.

Риск возникновения симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, в том числе от длительности терапии, выбранной дозы и скорости ее снижения. Наиболее часто сообщают о развитии следующих реакций: головокружения, сенсорных расстройств (в том числе парестезии и ощущения как от удара электрическим током), нарушений сна (в том числе бессонницы и интенсивных сновидений), агитации или тревожности, тошноты и/или рвоты, тремора, спутанности сознания, повышенного потоотделения, головной боли,

диареи, ощущении сердцебиения, эмоциональной нестабильности, раздражительности и нарушений зрения. Обычно выраженность этих симптомов варьирует от легкой до умеренной, но у некоторых пациентов они могут проявляться в более тяжелой форме. Обычно они возникают в первые дни после отмены терапии, но были зарегистрированы и очень редкие случаи, когда подобные симптомы регистрировали у пациентов, непреднамеренно пропустивших прием препарата.

В большинстве случаев симптомы проходят сами в течение 2 недель, однако у некоторых пациентов они сохраняются дольше (2-3 месяца или более). По этой причине при прекращении лечения эсциталопрамом рекомендуется постепенно снижать его дозу в течение нескольких недель или месяцев в соответствии с потребностями пациента (см. «Прекращение лечения», раздел 4.2).

Сексуальная дисфункция

При приеме СИОЗС/СИОЗСН могут возникнуть симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Имеются сообщения о длительной сексуальной дисфункции, когда симптомы сохранялись, несмотря на отмену СИОЗС/СИОЗСН.

Ишемическая болезнь сердца

В связи с ограниченным клиническим опытом рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с ишемической болезнью сердца (см. раздел 5.3).

Удлинение интервала QT

Эсциталопрам может вызывать дозозависимое удлинение интервала QT. В пострегистрационный период отмечались случаи удлинения интервала QT и проявления желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», преимущественно у женщин, пациентов с гипокалиемией, пациентов с ранее имеющимся удлинением интервала QT или другими заболеваниями сердца (см. разделы 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Следует проявлять особую осторожность при назначении препарата пациентам с выраженной брадикардией, а также пациентам, недавно перенесшим острый инфаркт миокарда, или пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Нарушения электролитного баланса, такие как гипокалиемия или гипонатриемия, повышают риск развития злокачественных аритмий и должны быть скорректированы до начала лечения эсциталопрамом.

Перед началом лечения пациентов со стабильными заболеваниями сердца следует

рассмотреть возможность проведения ЭКГ исследования.

При появлении признаков сердечной аритмии во время приема эсциталопрама следует отменить лечение и провести ЭКГ исследование.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Применение у детей и подростков

Лекарственный препарат Ципралекс не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет. В клинических исследованиях у детей и подростков, получавших антидепрессанты, чаще наблюдалось суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и гнева) по сравнению с теми, кто получал плацебо. Если на основании клинической необходимости все же принимается решение о терапии, пациент должен находиться под тщательным наблюдением на предмет появления суицидальных симптомов. Данные долгосрочных исследований безопасности применения препарата у детей и подростков, касающиеся роста, полового созревания, когнитивного и поведенческого развития, отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Противопоказанные комбинации

Неселективные необратимые ингибиторы МАО

Сообщалось о возникновении серьезных реакций у пациентов, принимающих СИОЗС одновременно с неселективными необратимыми ингибиторами МАО, а также у пациентов, которые недавно прекратили прием СИОЗС и начали лечение ингибиторами МАО (см. раздел 4.3). В некоторых случаях у пациентов развивался серотониновый синдром (см. раздел 4.8).

Прием эсциталопрама одновременно с неселективными необратимыми ингибиторами МАО противопоказан. Прием эсциталопрама может быть начат через 14 дней после отмены приема необратимых ингибиторов МАО. Прием неселективных необратимых ингибиторов МАО может быть начат не ранее, чем через 7 дней после прекращения приема эсциталопрама.

Обратимый селективный ингибитор МАО-А (моклобемид)

Из-за риска развития серотонинового синдрома прием эсциталопрама одновременно с ингибитором МАО-А, таким как моклобемид, противопоказан (см. раздел 4.3). В случае если прием такой комбинации препаратов признан необходимым, следует начать с минимальных рекомендуемых доз, а также настоятельно рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента.

Обратимый неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Антибиотик линезолид, являющийся обратимым неселективным ингибитором МАО, не следует назначать пациентам, принимающим эсциталопрам. В случае если прием такой комбинации препаратов признан необходимым, следует начать с минимальных рекомендуемых доз и рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента (см. раздел 4.3).

Необратимый ингибитор МАО-В (селегилин)

Ввиду риска развития серотонинового синдрома необходимо соблюдать осторожность при приеме эсциталопрама одновременно с селегилином (необратимым ингибитором МАО-В). Селегилин в дозах до 10 мг/сутки безопасно применялся одновременно с рацемическим циталопрамом.

Пимозид

У пациентов, получающих лечение рацемическим циталопрамом в дозе 40 мг/сутки в течение 11 дней, при одновременном приеме однократной дозы пимозиды 2 мг отмечали увеличение AUC и C_{max} пимозиды, хотя оно и не носило последовательный характер в течение всего исследования. Одновременный прием пимозиды и циталопрама вызывал среднее удлинение интервала QTc примерно на 10 мс. Поскольку это взаимодействие отмечали при приеме пимозиды в низкой дозе, одновременный прием эсциталопрама и пимозиды противопоказан.

Удлинение интервала QT

Фармакодинамические и фармакокинетические исследования применения эсциталопрама в комбинации с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, не проводились. Нельзя исключать возможность сочетания действий эсциталопрама и данных лекарственных препаратов. Одновременное применение эсциталопрама с лекарственными

препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как антиаритмические препараты классов IA и III, антипсихотики (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые антимикробные препараты (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин в/в, пентамидин, противомаларийные препараты (в частности, галофантрин)), некоторые антигистаминные препараты (астемизол, мизоластин), противопоказано.

Комбинации препаратов, требующие осторожности при применении

Серотонинергические лекарственные препараты

Одновременный прием с серотонинергическими лекарственными препаратами, например, опиоидами (включая трамадол) и триптанами (включая суматриптан), может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, снижающие порог судорожной готовности

СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Требуется соблюдать осторожность при одновременном применении других лекарственных препаратов, снижающих порог судорожной готовности (например, антидепрессантов (трициклических антидепрессантов, СИОЗС), нейролептиков (производных фенотиазина, тиоксанта и бутирофенона), мефлохина, бупропиона и трамадола).

Литий, триптофан

Поскольку отмечены 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 растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению числа нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Кровотечение

Одновременное применение эсциталопрама может привести к изменению антикоагулянтного действия пероральных антикоагулянтов. Пациенты, получающие терапию антикоагулянтами для приема внутрь, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет свертываемости крови при начале или отмене терапии

эсциталопрамом (см. раздел 4.4). Одновременный прием с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) может повысить склонность к кровотечениям (см. раздел 4.4).

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 препараты, вызывающие гипокалиемию/ гипомagneмию

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме эсциталопрама с лекарственными препаратами, вызывающими гипокалиемию/гипомagneмию, так как в этом случае повышается риск развития злокачественных аритмий (см. раздел 4.4).

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику эсциталопрама

Метаболизм эсциталопрама в основном опосредован изоферментом CYP2C19. В меньшей степени в метаболизме могут принимать участие изоферменты CYP3A4 и CYP2D6. Метаболизм основного метаболита, деметилированного эсциталопрама, по-видимому, 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) в дозе 400 мг два раза в сутки приводил к умеренному повышению (примерно на 70 %) концентрации эсциталопрама в плазме крови. При применении эсциталопрама в комбинации с циметидином следует соблюдать осторожность. Может потребоваться коррекция дозы.

Таким образом, следует соблюдать осторожность при приеме эсциталопрама одновременно с ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразолом, эзомепразолом, флуконазолом, флувоксамином, лансопризолом, тиклопидином) и циметидином. При одновременном приеме может потребоваться снижение дозы эсциталопрама на основе

мониторинга побочных реакций (см. раздел 4.4).

Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Эсциталопрам является ингибитором изофермента CYP2D6. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных препаратов, метаболизирующихся преимущественно 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 ЦНС и в основном метаболизирующихся при участии CYP2D6, например, антидепрессантов таких как дезипрамин, кломипрамин, нортриптилин, или антипсихотических препаратов, таких как рисперидон, тиоридазин и галоперидол. В подобных случаях может потребоваться коррекция дозы.

Одновременный прием эсциталопрама и дезипрамина или метопролола приводил к двукратному повышению концентрации в плазме крови этих двух веществ – субстратов изофермента CYP2D6.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что эсциталопрам может незначительно ингибировать изофермент CYP2C19. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP2C19.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению эсциталопрама у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

Лекарственный препарат Ципралекс следует принимать во время беременности 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 новорожденным следует установить наблюдение. Если прием эсциталопрама продолжался вплоть до родов или был прекращен незадолго до родов, у новорожденного могут появиться симптомы отмены.

В случае приема матерью препаратов 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. Эти симптомы могут быть связаны либо с синдромом отмены, либо с избыточной серотонинергической активностью. В большинстве случаев подобные осложнения развиваются немедленно или вскоре (в течение 24 часов) после рождения.

Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на позднем сроке, увеличивает 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 риск (менее чем в 2 раза) развития послеродового кровотечения после приема СИОЗС/СИОЗСН в течение месяца до родов (см. разделы 4.4, 4.8).

Лактация

Предполагается, что эсциталопрам будет выделяться в грудное молоко, 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 (см. раздел 5.3). Случаи применения у человека некоторых СИОЗС показали, что воздействие на качество спермы обратимо. До сих пор влияния эсциталопрама на фертильность у человека не наблюдалось.

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

Хотя было показано, что Ципралекс не влияет на интеллектуальные функции и психомоторную активность, любое воздействующее на психику лекарственное средство может повлиять на принятие решений и навыки. Пациенты должны быть предупреждены о потенциальном риске влияния на их способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции наиболее часто развиваются в течение первых двух недель лечения и обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии.

Табличное 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. Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с системно-органными классами и частотой.

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).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Неадекватная секреция антидиуретического гормона (АДГ), гиперпролактинемия ¹
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Снижение аппетита, повышение аппетита, увеличение веса
	Нечасто	Снижение веса
	Частота неизвестна	Гипонатриемия, анорексия ²
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
	Частота неизвестна	Мания, суицидальные мысли,

		суицидальное поведение ³
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 ²
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
	Частота неизвестна	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Синусит, зевота
	Нечасто	Носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	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	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, ангионевротические отеки
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	Нарушение эякуляции, импотенция (у мужчин)
	Нечасто	Метроррагия, меноррагия (у женщин)
	Частота неизвестна	Галакторея, послеродовое кровотечение ⁴ (у женщин), приапизм (у мужчин)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Усталость, пирексия
	Нечасто	Отеки

¹ Об этом явлении сообщалось для препаратов терапевтических классов СИОЗС/СИОЗСН.

² О данных явлениях сообщалось для препаратов терапевтического класса СИОЗС.

³ Сообщалось о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения во время терапии эсциталопрамом или вскоре после прекращения лечения (см. раздел 4.4).

⁴ Об этом явлении сообщалось для препаратов терапевтических классов СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4, 4.6).

Описание отдельных нежелательных реакций

Удлинение интервала QT

В пострегистрационный период были отмечены случаи удлинения интервала QT и желудочковой аритмии (включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»), преимущественно у женщин, пациентов с гипокалиемией, пациентов с ранее имеющимся удлинением интервала QT или другими заболеваниями сердца (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 и 5.1). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с

интерпретацией ЭКГ у здоровых субъектов изменение относительно базового значения QTc (коррекция по формуле Фридеричиа) составило 4,3 мсек для дозы 10 мг/сутки и 10,7 мсек для дозы 30 мг/сутки.

Класс-специфический эффект

Эпидемиологические исследования, проведенные преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, выявили повышенный риск переломов костей у пациентов, принимающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к данному риску, неизвестен.

Симптомы отмены после прекращения лечения

Прекращение приема препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (особенно резкое) часто приводит к развитию симптомов отмены. Наиболее часто сообщается о развитии следующих реакций: головокружения, сенсорных расстройств (в том числе парестезии и ощущения как от удара электрическим током), нарушений сна (в том числе бессонницы и интенсивных сновидений), ажитации или тревожности, тошноты и/или рвоты, тремора, спутанности сознания, повышенного потоотделения, головной боли, диареи, ощущении сердцебиения, эмоциональной нестабильности, раздражительности и нарушений 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. По этой причине в случаях, когда терапия эсциталопрамом более не требуется, препарат следует отменять постепенно путем снижения его дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

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

Тел.: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел./факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

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

4.9. Передозировка

Токсичность

Клинические данные о передозировке эсциталопрамом ограничены и во многих случаях связаны с сопутствующей передозировкой другими лекарственными препаратами. Сообщалось, что в большинстве случаев симптомы передозировки были легкими или отсутствовали. О летальных исходах при передозировке только эсциталопрама сообщалось редко, в большинстве случаев летальные исходы наблюдались при передозировке одновременно принятых лекарственных препаратов. Прием одного эсциталопрама в дозах от 400 до 800 мг не сопровождался развитием каких-либо серьезных симптомов.

Симптомы

При передозировке эсциталопрамом в основном отмечались симптомы со стороны центральной нервной системы (от головокружения, тремора и ажитации до редких случаев развития серотонинового синдрома, судорог 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, надлежащую оксигенацию и вентиляцию легких. Следует провести промывание желудка и назначить активированный уголь. Промывание желудка следует провести как можно скорее после приема препарата. Рекомендуется контролировать показатели работы сердца и других жизненно важных органов и проводить общую симптоматическую и поддерживающую терапию.

Мониторинг ЭКГ целесообразно проводить в случае передозировки, для пациентов с застойной сердечной недостаточностью или брадиаритмией, для пациентов, принимающих сопутствующие препараты, удлиняющие интервал QT, а также для пациентов с нарушением метаболизма, например, с печеночной недостаточностью.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психотропные препараты. Антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB10.

Механизм действия

Эсциталопрам является селективным ингибитором обратного захвата серотонина (5-HT) с высокой аффинностью к первичному участку связывания. Эсциталопрам также связывается с аллостерическим участком связывания белка-транспортера серотонина с аффинностью, меньшей в тысячу раз. Аллостерическая модуляция транспортера серотонина усиливает связывание эсциталопрама в первичном участке связывания, что приводит к более полному ингибированию обратного захвата серотонина.

Эсциталопрам не обладает или обладает очень слабой способностью связываться с рядом рецепторов, включая: серотониновые 5-HT_{1A}, 5-HT₂ рецепторы, дофаминовые D₁ и D₂ рецепторы, α₁-, α₂-, β-адренорецепторы, гистаминовые H₁, мускариновые холинергические, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы.

Ингибирование обратного захвата 5-HT — единственный возможный механизм действия, объясняющий фармакологические и клинические эффекты эсциталопрама.

Эсциталопрам является S-энантиомером рацемата (циталопрама) и является энантиомером,

который обладает терапевтической активностью. Фармакологические исследования показали, что R-энантиомер не является пассивным, он противодействует повышению уровня серотонина и, как следствие, фармакологическим свойствам S-энантиомера.

Клиническая эффективность и безопасность

Большие депрессивные эпизоды

В трех из четырех двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных (8 недель) исследованиях было установлено, что эсциталопрам эффективен при неотложном лечении большого депрессивного эпизода.

Антидепрессивный эффект наблюдался уже через две недели при приеме эсциталопрама в дозах 10 и 20 мг. После 8 недель терапии эсциталопрам в дозе 20 мг превосходил циталопрам в дозе 40 мг. Зависимость доза-реакция для эсциталопрама была очевидна у пациентов с тяжелой депрессией, что свидетельствует о том, что для них, вероятно, предпочтительна более высокая доза эсциталопрама (20 мг), чем обычная начальная доза (10 мг).

В долгосрочном (24-недельном) двойном слепом исследовании эсциталопрама 10 мг в сравнении с циталопрамом 20 мг эсциталопрам был по меньшей мере так же эффективен, как и циталопрам, и в два раза меньше пациентов, принимавших эсциталопрам, прекратили его прием из-за нежелательных реакций. В долгосрочном исследовании по профилактике рецидивов 274 пациента, ответивших на лечение во время начальной 8-недельной открытой фазы лечения эсциталопрамом 10 или 20 мг/сутки, были рандомизированы для продолжения лечения эсциталопрамом в той же дозе или плацебо в течение периода до 36 недель. В данном исследовании у пациентов, продолжавших лечение эсциталопрамом, наблюдалось значительно более длительное время до наступления рецидива в течение последующих 36 недель по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Паническое расстройство

Эффективность эсциталопрама в лечении панического расстройства была продемонстрирована в 10-недельном исследовании с гибкой дозой, в котором сравнивали эсциталопрам в дозе 5-20 мг/сутки с плацебо и рацемическим циталопрамом в дозе 10-40 мг/сутки.

Эсциталопрам статистически значимо превосходил плацебо, что было продемонстрировано измерением частоты, тяжести и продолжительности панических атак и сопутствующих симптомов. Циталопрам также был эффективен по сравнению с плацебо по большинству показателей эффективности.

Для большинства нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, наблюдавшихся по крайней мере у 5 % пациентов, частота сообщений была выше в группе циталопрама, чем в группе эсциталопрама.

Социальное тревожное расстройство

Эсциталопрам продемонстрировал эффективность как в трех краткосрочных (12-недельных) исследованиях, так и у пациентов, ответивших на лечение в 6-месячном исследовании по профилактике рецидивов при социальном тревожном расстройстве.

В плацебо-контролируемом долгосрочном исследовании (24 недели) была продемонстрирована эффективность 5, 10 и 20 мг эсциталопрама.

При лечении социального тревожного расстройства эсциталопрам 20 мг/сутки статистически значимо превосходил пароксетин 20 мг/сутки, а также дозы эсциталопрама 5 мг/сутки и 10 мг/сутки. Наблюдались преходящие симптомы отмены (длящиеся менее 2 недель во всех группах лечения активным препаратом). У пациентов, принимавших пароксетин, симптомы наблюдались гораздо чаще, чем у пациентов, принимавших эсциталопрам ($P \leq 0,05$).

В объединенных данных, включающих 670 пациентов, получавших эсциталопрам, и 341 пациента, получавших плацебо, на лечение ответили 58,1 % и 40,2 % пациентов соответственно (оценка 1 или 2 по шкале CGI-I), а ремиссия была достигнута у 24,8 % и 12,9 % пациентов соответственно (оценка 1 или 2 по шкале CGI-S) ($P \leq 0,001$).

Генерализованное тревожное расстройство

Эсциталопрам в дозах 10 и 20 мг/сутки был эффективен в четырех из четырех плацебо-контролируемых исследованиях. Эсциталопрам в дозе 5 мг/сутки не был эффективным.

В объединенных данных трех исследований с аналогичным 8-недельным дизайном и включавших 421 пациента, получавшего эсциталопрам, и 419 пациентов, получавших плацебо, на лечение ответили 47,5 % и 28,9 % пациентов соответственно, а ремиссия была достигнута у 37,1 % и 20,8 % пациентов соответственно ($P \leq 0,001$). Устойчивый эффект наблюдался с 1-й недели. В четвертом исследовании (12-недельном), включавшем пароксетин, эсциталопрам в дозе 10 мг/сутки значительно превосходил пароксетин в дозе 20 мг/сутки. Преходящие симптомы отмены значительно чаще наблюдались для пароксетина, чем для эсциталопрама в дозах 5, 10 и 20 мг/сутки ($P \leq 0,01$).

Эсциталопрам в дозе 20 мг/сутки значительно снижал риск рецидива в рандомизированном исследовании продолжительностью от 24 до 76 недель, в котором участвовали 373 пациента, ответивших на лечение во время начальной 12-недельной открытой фазы

лечения.

Обсессивно-компульсивное расстройство

В краткосрочной перспективе (12 недель) эсциталопрам в дозе 20 мг/сутки отличался от плацебо по общему баллу по шкале Y-BOCS и подшкалам Y-BOCS для навязчивых мыслей и действий, а также по общему баллу по шкале NIMH-OCS. В анализе наблюдаемых случаев эсциталопрам был эффективен как в дозе 10 мг/сутки ($p = 0,005$), так и в дозе 20 мг/сутки ($p < 0,001$).

Длительный поддерживающий эффект был продемонстрирован в двух исследованиях: 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании по определению дозы и 16-недельном плацебо-контролируемом исследовании по профилактике рецидивов.

В долгосрочном 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании по определению дозы эсциталопрам в дозах 10 мг/сутки ($p < 0,05$) и 20 мг/сутки ($p < 0,01$) был значительно эффективнее плацебо, что определялось по первичной конечной точке, общему баллу по шкале Y-BOCS, а также по вторичным подшкалам Y-BOCS для навязчивых мыслей и действий и шкале NIMH-OCS (10 мг/сутки ($p < 0,01$) и 20 мг/сутки ($p < 0,001$) эсциталопрама).

Поддержание эффективности и профилактика рецидива были продемонстрированы для эсциталопрама в дозах 10 и 20 мг/сутки у пациентов, ответивших на терапию эсциталопрамом в 16-недельной открытой фазе лечения и которые были включены в 24-недельное (двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное) исследование по профилактике рецидива. В исследовании по профилактике рецидива при приеме эсциталопрама 10 мг/сутки ($p = 0,014$) или 20 мг/сутки ($p < 0,001$) наблюдалось значительно меньшее количество рецидивов.

В исследованиях лечения обсессивно-компульсивного расстройства эсциталопрамом наблюдалось значительное и положительное влияние эсциталопрама на качество жизни (по оценке SF-36 и SDS).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция почти полная и не зависит от приема пищи. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 4 часа после многократного приема. Ожидается, что абсолютная биодоступность эсциталопрама, как и рацемического циталопрама, составляет около 80 %.

Распределение

Кажущийся объем распределения ($V_{d,\beta}/F$) после перорального приема 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. Они оба являются фармакологически активными. Альтернативно азот может окисляться до метаболита N-оксида. Основное вещество и его метаболиты частично выводятся в форме глюкуронидов. После многократного приема 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 при участии изофермента CYP2C19. Возможно некоторое участие изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

Элиминация

Период полувыведения ($t_{1/2 \beta}$) после многократного приема составляет около 30 часов. Клиренс при пероральном приеме (Cl_{oral}) составляет около 0,6 л/мин. У основных метаболитов эсциталопрама период полувыведения значительно более продолжительный. Предполагается, что эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся как печенью (метаболический путь), так и почками; большая часть выводится в виде метаболитов с мочой.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика эсциталопрама линейная. Равновесная концентрация достигается примерно через 1 неделю. Средняя равновесная концентрация 50 нмоль/л (от 20 до 125 нмоль/л) достигается при суточной дозе 10 мг.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста эсциталопрам выводится медленнее, чем у более молодых пациентов. Системная экспозиция (AUC) у пожилых на 50 % больше, чем у молодых здоровых добровольцев (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени (класс А и В по шкале Чайлда-Пью) период полувыведения эсциталопрама был примерно в два раза дольше, а экспозиция была примерно на 60 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

При приеме рацемического циталопрама у пациентов с почечной недостаточностью (CLcr 10–53 мл/мин) период полувыведения был дольше, а экспозиция — несколько выше. Концентрации метаболитов в плазме крови не изучались, но они могут быть повышены (см. раздел 4.2).

Полиморфизм

Было установлено, что у медленных метаболизаторов изофермента CYP2C19 концентрация эсциталопрама в плазме в два раза выше, чем у экстенсивных метаболизаторов. У медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 значительных изменений экспозиции обнаружено не было (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Для эсциталопрама полный пакет традиционных доклинических исследований не проводился, поскольку связывающие токсикокинетические и токсикологические исследования, проведенные на крысах с эсциталопрамом и циталопрамом, продемонстрировали аналогичный профиль. Таким образом, вся информация, полученная для циталопрама, может быть экстраполирована на эсциталопрам.

В сравнительных токсикологических исследованиях на крысах эсциталопрам и циталопрам оказывали токсическое действие на сердце, включая застойную сердечную недостаточность, после введения в течение нескольких недель при использовании доз, которые вызывали общую токсичность. Кардиотоксичность, по-видимому, коррелирует с максимальными концентрациями в плазме крови, а не с системной экспозицией (AUC). Максимальные концентрации в плазме крови на уровне, не вызывающем отрицательных эффектов, превышали (в 8 раз) концентрации при клиническом применении, а AUC эсциталопрама была только в 3–4 раза выше, чем экспозиция при клиническом применении. Значения AUC для S-энантиомера циталопрама были в 6–7 раз выше экспозиции, достигаемой в клинической практике. Вероятно, эти явления связаны с чрезмерным влиянием на биогенные амины, т.е. являются вторичными по отношению к основным

фармакологическим эффектам, приводя к гемодинамическим эффектам (снижение коронарного кровотока) и ишемии. Однако точный механизм кардиотоксичности у крыс не изучен. Клинический опыт применения циталопрама и опыт клинических исследований эсциталопрама не указывают на то, что эти данные имеют клиническую корреляцию.

После продолжительного введения крысам эсциталопрама и циталопрама в некоторых тканях, например легких, придатках яичек и печени, наблюдалось повышение содержания фосфолипидов. В придатках яичек и печени эти явления наблюдались при экспозиции, приближенной к наблюдаемой у человека. Эффект обратим после отмены лечения. Аккумуляция фосфолипидов (фосфолипидоз) у животных наблюдалась в связи со многими катионными амфифильными лекарственными препаратами. Неизвестно, имеет ли это явление какое-либо существенное значение для человека.

В исследовании токсического воздействия на внутриутробное развитие у крыс наблюдались эмбриотоксические эффекты (снижение веса плода и обратимая задержка оссификации) при экспозиции, которая в значениях AUC намного превышала экспозицию, достигаемую в клинической практике. Увеличение частоты пороков развития не наблюдалось. Не отмечалось увеличения частоты развития врожденных пороков. Исследование пре- и постнатальной токсичности показало снижение выживаемости во время периода лактации при экспозиции, которая в значениях AUC намного превышала экспозицию, достигаемую в клинической практике.

Данные, полученные у животных, показывают, что некоторые СИОЗС вызывают снижение индекса фертильности и индекса беременности, снижение количества имплантаций и патологические изменения спермы при экспозиции, значительно превышающей экспозицию у человека. Для эсциталопрама подобные данные, полученные у животных, отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Тальк

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза 5сР
Макрогол 400
Титана диоксид (Е 171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 1 или 2 контурных ячейковых упаковки (блистера) с листком-вкладышем в картонную пачку с клапаном с продавливаемой перфорацией для контроля первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Х. Лундбек А/О
Оттилиавай 9, DK-2500 Вальбю, Дания
Тел.: + 45 36301311
Электронная почта: info@lundbeck.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С»

107045, г. Москва,

Последний пер., д. 17

Тел. +7 (495) 380-31-97

Электронная почта: russia@lundbeck.com

Республика Беларусь

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь

220140, г. Минск

Улица Притыцкого, 79-8, офис №10

Тел. +375 (17) 336 77 89

Электронная почта: safety@sona-pharm.com

Республика Казахстан

Товарищество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан»

050000, г. Алматы

Проспект Сейфуллина, 502, офис №709

Тел. +7 (727) 250 71 74

Электронная почта: safety@sona-pharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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