МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

 ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ЭСЦИТАЛОПРАМ-СЗ**

**Регистрационный номер**: ЛП-005750

**Торговое наименование препарата**: Эсциталопрам-СЗ

**Международное непатентованное наименование**: эсциталопрам

**Лекарственная форма**: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

1 таблетка содержит:

*дозировка 10 мг*

*действующее вещество*: эсциталопрама оксалат 12,77 мг в пересчете на эсциталопрам – 10 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 102 – 23,73 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 4,5 мг, лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 100,0 мг, гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная) – 6,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1,5 мг, магния стеарат – 1,5 мг.

*состав оболочки:* гипромеллоза – 2,55 мг, полисорбат-80 (твин-80) – 1,06 мг, тальк – 0,85 мг, титана диоксид Е 171 – 0,54 мг;

*дозировка 20 мг*

*действующее вещество*: эсциталопрама оксалат 25,54 мг в пересчете на эсциталопрам – 20 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 102 – 47,46 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 9,0 мг, лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 200,0 мг, гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная) – 12,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 3,0 мг, магния стеарат – 3,0 мг.

*состав оболочки:* гипромеллоза – 5,10 мг, полисорбат-80 (твин-80) – 2,12 мг, тальк – 1,70 мг, титана диоксид Е 171 – 1,08 мг.

**Описание**

Таблетки круглые, двояковыпуклые с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета (дозировка 10 мг). На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета;

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета (дозировка 20 мг). На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант.

**Код АТХ**:N06AB10

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

***Фармакодинамика***

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

Эсциталопрам в сравнении с R-энантиомером (правовращающим) обладает в 100 раз более выраженным эффектом по отношению к ингибированию обратного захвата серотонина. Эсциталопрам не имеет или обладает очень низким сродством к серотониновым (5-НТ1-7) или другим рецепторам, в тoм числе α1-, α2-, β-адренорецепторам, дофаминовым (D1-5), м­ холинорецепторам, гистаминовым (Н1‑3), мускариновым (M1-5), бензодиазепиновым и опиоидным рецепторам. Эсциталопрам также не связывается или обладает низким сродством к различным ионным каналам, включая Na+, K+, Cl- и Ca2+ каналы.

***Фармакокинетика***

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

*Всасывание*

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

*Распределение*

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

*Метаболизм*

Биотрансформация эсциталопрама происходит в печени до S-деметилциталопрама (S-ДЦТ) и S‑дидеметилциталопрама (S-ДДЦТ), оба метаболита являются фармакологически активными. После многократного применения концентрация деметил- и дидеметил­ метаболитов обычно составляет 28-31 % и менее 5 % соответственно, от концентрации эсциталопрама.

Эсциталопрам, по меньшей мере, в 7 и 27 раз обладает более мощным эффектом, чем S-ДЦТ и S‑ДДЦТ, соответственно, в ингибировании обратного захвата серотонина, что указывает на то, что метаболиты эсциталопрама не вносят существенного вклада в антидепрессивное действие препарата. S-ДЦТ и S-ДДЦТ также не имеют или имеют очень низкое сродство к серотонинергическим (5-НТ1-7) или другими рецепторами, в том числе α­ и β-адренорецепторам, дофаминовым (D1-5), гистаминовым (Н1-3), мускариновым (M1-5) и бензодиазепиновым рецепторам. S-ДЦТ и S-ДДЦТ также не связываются с различными ионными каналами, в том числе Na+, K+, Cl- и Ca2+ каналами.

Метаболизм эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изоферментов цитохрома Р450: СYР2С19, СYРЗА4 и СYР2D6.

*Выведение*

Период полувыведения (Т1/2) после многократного применения составляет около 30 часов. Клиренс при пероральном применении (Clora1) составляет около 0,6 л/мин. У основных метаболитов эсциталопрама период полувыведения более продолжителен. Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью и большая часть - почками, частично в форме глюкуронидов.

При печеночной недостаточности

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

У пациентов с низкой активностью изофермента СYР2С19 концентрация эсциталопрама может быть в два раза выше, чем в случаях с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений концентрации препарата в случаях со слабой активностью изофермента СYР2D6 не отмечается.

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

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

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Депрессивные эпизоды любой степени тяжести.

Паническое расстройство с/без агорафобии.

Обсессивно-компульсивное расстройство.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к эсциталопраму и другим компонентам препарата;

- одновременный прием с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО), моноаминооксидазы-А (МАО-А) (например, моклобемид) или обратимыми неселективными ингибиторами МАО;

- пациентам с удлиненным интервалом QT (врожденный синдром удлинения интервала QT);

- одновременный прием с препаратами, способными удлинять интервал QT (например, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды);

- одновременный прием пимозида;

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

- беременность и период грудного вскармливания;

- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не подтверждены).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), маниакальные расстройства (в том числе в анамнезе), фармакологически неконтролируемая эпилепсия, депрессия с суицидальными идеями и попытками (при приеме препарата повышается риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения особенно в течение первых нескольких месяцев курса лекарственной терапии, или во время изменений дозы); сахарный диабет, возраст до 25 лет (в связи с риском развития суицидального поведения); возраст старше 65 лет, ишемическая болезнь сердца. цирроз печени, склонность к кровоизлияниям и кровотечениям, гипонатриемия, дефицит изофермента СYР2С19; одновременное применение с серотонинергическими препаратами: суматриптаном, трамадолом, триптофаном, фентанилом; препаратами, снижающими порог судорожной готовности, препаратами лития, препаратами, содержащими зверобой продырявленный; нейролептиками, бупронионом, пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови, нестероидными противовоспалительными препаратами, препаратами, способными вызвать гипонатриемию, препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента СYР2С19, омепразолом, циметидином, флувоксамином, дезипрамином, метопрололом, кломипрамином, нортриптилином, галоперидолом, рисперидоном; электросудорожная терапия.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

*Применение при беременности*

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

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

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

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

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

*Применение во время грудного вскармливания*

Эсциталопрам и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому препарат противопоказан при грудном вскармливании. В случае необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Проводимые на животных исследования показали, что эсциталопрам может влиять на качество спермы. Случаи из медицинской практики, включающие применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, показали, что воздействие на качество спермы обратимы. До настоящего момента воздействия на фертильность человека обнаружено не было.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Препарат Эсциталопрам-СЗ назначают перорально один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Депрессивные эпизоды

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2-4 недели после начала лечения. После исчезновения симптомов депрессии, как минимум, еще в течение 6 месяцев необходимо продолжать терапию для закрепления полученного эффекта.

*Паническое расстройство с/без агорафобии*

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

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

*Обсессивно-компульсивное расстройство*

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

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

*Применение у особых групп пациентов*

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

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

*Снижение функции почек*

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

*Снижение функции печени*

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

*Сниженная активность изофермента* *CYP2C19*

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

Прекращение лечения

При прекращении лечения препаратом Эсциталопрам-СЗ дозу следует уменьшать постепенно в течение 1-2 недель во избежание возникновения синдрома «отмены».

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

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

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (частоту возникновения нельзя оценить на основании существующих данных).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* *частота неизвестна* – тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: *редко* – анафилактические реакции.

Со стороны эндокринной системы: *частота неизвестна* – недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ).

Метаболические нарушения и расстройства питания: *часто* – снижение аппетита, повышение аппетита, увеличение веса; *нечасто* – снижение веса; *частота неизвестна* – гипонатриемия, анорексия.

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

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

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

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *нечасто* – тахикардия; *редко* – брадикардия; *частота неизвестна* – удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

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

Со стороны сосудов: *частота неизвестна* – ортостатическая гипотензия.

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

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

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

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

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – артралгия, миалгия.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* *частота неизвестна* – задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: *часто* – импотенция, нарушение эякуляции; *нечасто* – метроррагия (маточное кровотечение), меноррагия; *частота неизвестна* – галакторея, приапизм.

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

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

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

###### *Класс-эффект*

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

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

*Симптомы*

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

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

*Лечение*

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

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМ**

**Фармакодинамическое взаимодействие**

*Неселективные необратимые ингибиторы МАО*

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

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

*Обратимый селективный ингибитор МАО А (моклобемид)*

Из-за риска развития серотонинового синдрома не рекомендуется применять эсциталопрам одновременно с ингибитором МАО А моклобемидом. В случае если прием такой комбинации препаратов признан клинически необходимым, рекомендуется начать с минимально возможных доз, а также проводить постоянный клинический мониторинг состояния пациента. Прием эсциталопрама можно начать, как минимум, через один день после отмены обратимого ингибитора МАО А моклобемида.

*Необратимый ингибитор МАО В (селегилин)*

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

*Средства, удлиняющие интервал QT*

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

*Серотонинергические лекарственные препараты*

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

*Лекарственные препараты, снижающие порог судорожной готовности*

СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Требуется проявлять осторожность при одновременном с эсциталопрамом применении других лекарственных препаратов, снижающих порог судорожной готовности (трициклических антидепрессантов, СИОЗС, антипсихотических препаратов (нейролептиков) – производных фенотиазина, тиоксантена и бутирофенона, - мефлохина, бупропиона и трамадола).

*Литий, триптофан*

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

*Зверобой продырявленный*

Одновременное применение СИОЗС и препаратов, содержащих зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), может привести к увеличению числа побочных эффектов.

Антикоагулянты и средства, влияющие на свертываемость крови

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

*Лекарственные средства, вызывающие гипокалиемию/гипомагниемию*

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

**Фармакокинетическое взаимодействие**

*Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику эсциталопрама.*

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

Одновременное применение эсциталопрама и омепразола (ингибитор изофермента CYP2C19) приводит к умеренному (примерно 50 %) повышению концентрации эсциталопрама в плазме крови.

*Одновременный прием эсциталопрама и циметидина* (ингибитора изоферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2) в дозе 400 мг 2 раза в сутки приводит к повышению (примерно 70 %) концентрации эсциталопрама в плазме крови.

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

*Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных препаратов*

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

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

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

*Взаимодействие с этанолом*

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

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

*Применение препарата у детей и подростков,* *не достигших 18 лет*

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

*При применении препаратов, принадлежащих к терапевтической группе СИОЗС, включая эсциталопрам, следует учитывать следующее.*

*Парадоксальная тревога*

У некоторых пациентов с паническим расстройством в начале лечения антидепрессантами может наблюдаться усиление тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает в течение первых двух недель лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного эффекта рекомендуется использовать низкие начальные дозы.

*Эпилептические припадки*

Следует отменить эсциталопрам в случае первичного развития судорожных припадков. Не рекомендуется применение у пациентов с нестабильной эпилепсией; при контролируемых припадках необходимо тщательное наблюдение. При увеличении частоты судорожных припадков СИОЗС, включая эсциталопрам, должны быть отменены.

*Мания*

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

*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 депрессивных состояний*

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

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

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

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение, или пациенты со значимым уровнем размышления на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо. Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью риска суицида, должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы.

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

*Акатизия/психомоторное возбуждение*

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

Гипонатриемия

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

Кровотечение

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

Электросудорожная терапия

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

Серотониновый синдром

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

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

Ишемическая болезнь сердца

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

Случаи удлинения интервала QT

Было установлено, что эсциталопрам становится причиной дозозависимого удлинения интервала QT и желудочковой аритмии, включая двунаправленную тахикардию, были зарегистрированы преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией, или уже с существующими удлинением интервала QT или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

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

Электролитные нарушения, такие как rипокалиемия и rипомагниемия, увеличивают риск развития аритмии.

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

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

*Симптомы отмены при прекращении терапии СИОЗС*

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

В клинических исследованиях нежелательные явления при отмене лечения наблюдались примерно у 25 % пациентов, получавших эсциталопрам, и у 15 % пациентов, принимавших плацебо.

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

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

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

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ**

В период применения эсциталопрама следует воздержаться от занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.

По 10 или 14 таблеток в упаковку ячейковую контурную из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток в банки полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 1, 2, 3 упаковки ячейковые контурные по 10 таблеток, 1, 2, 3 упаковки ячейковые контурные по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**:

НАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2

тел/факс: (812) 309-21-77.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ**

НАО «Северная звезда», Россия

*Юридический адрес предприятия-производителя:*

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

*Адрес производителя и принятия претензий:*

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2

тел/факс: (812) 309-21-77.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_



**Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).**

**Заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации.**

**Сертификат GMP выдан Европейским агентством.**

Цветовая спецификация: Пантон 186 С, Black