

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Элицея Ку-таб, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта
Элицея Ку-таб, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта
Элицея Ку-таб, 20 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эсциталопрам.

Элицея Ку-таб, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 5 мг эсциталопрама (в виде эсциталопрама оксалата).

Элицея Ку-таб, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 10 мг эсциталопрама (в виде эсциталопрама оксалата).

Элицея Ку-таб, 20 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 20 мг эсциталопрама (в виде эсциталопрама оксалата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Элицея Ку-таб, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и гравировкой «5» на одной стороне.

Элицея Ку-таб, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и гравировкой «10» на одной стороне.

Элицея Ку-таб, 20 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и гравировкой «20» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Депрессивные эпизоды любой степени тяжести.
- Панические расстройства с/без агорафобии.
- Социальное тревожное расстройство (социальная фобия).
- Генерализованное тревожное расстройство.

- Обсессивно-компульсивное расстройство.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Элицея Ку-таб принимается 1 раз в сутки.

Препарат Элицея Ку-таб, таблетки, диспергируемые в полости рта, биоэквивалентен эсциталопраму в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, имеет аналогичную скорость и степень всасывания. Дозы и режим дозирования также соответствуют.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, можно применять в качестве альтернативы таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, у пациентов, которые испытывают трудности при проглатывании таблетки или при отсутствии жидкости для запивания.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, не делятся.

Депрессивные эпизоды

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

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

Панические расстройства с/без агорафобии

В течение первой недели рекомендуемая 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 терапевтический эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Терапия длится несколько месяцев.

Социальное тревожное расстройство (социальная фобия)

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

Ослабление симптомов обычно развивается через 2–4 недели после начала лечения.

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

Рекомендуется регулярно проводить оценку проводимого лечения.

Генерализованное тревожное расстройство

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

Минимальная рекомендуемая длительность терапевтического курса составляет 3 месяца. Для предотвращения рецидивов заболевания допускается длительное применение препарата (6 месяцев и дольше). Рекомендуется регулярно проводить оценку проводимого лечения.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Обычно назначают 10 мг один 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции доз не требуется.

При почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) препарат Элицея Ку-таб следует назначать с осторожностью (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза в течение первых двух 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 следует соблюдать осторожность и с особой тщательностью титровать дозу (см. раздел 5.2.).

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Медленные метаболиты изофермента CYP2C19

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

Дети

Препарат Элицея Ку-таб не следует применять у детей и подростков младше 18 лет (см. раздел 4.4.).

Прекращение лечения

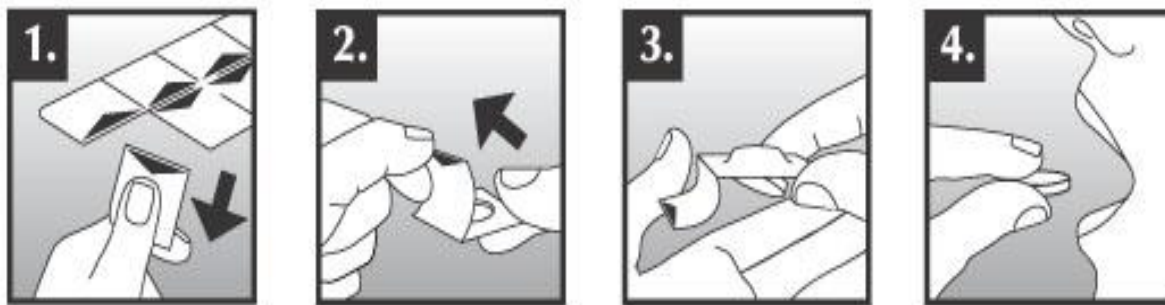
При прекращении лечения препаратом Элицея Ку-таб дозу следует уменьшать постепенно в течение 1–2 недель во избежание возникновения синдрома «отмены» (см. разделы 4.4., 4.8.).

Способ применения

Внутрь. Таблетку кладут на язык, после быстрого растворения проглатывают, запивая или не запивая водой. Не следует смешивать таблетку во рту с пищей.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, хрупкие, поэтому с ними следует обращаться с осторожностью.

Извлечь таблетку следующим образом:



1. Согнуть блистер по линии разрыва.
2. Вскрыть блистер, осторожно потянув за край фольги.
3. Осторожно извлечь таблетку.
4. Затем таблетку следует немедленно положить на язык и держать во рту в течение нескольких секунд до полного растворения.

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 группе 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 тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает в течение первых двух недель лечения. Для снижения вероятности возникновения анксиогенного эффекта рекомендуется применять низкие начальные дозы (см. раздел 4.2.).

Судороги

Следует отменить эсциталопрам в случае первичного развития судорожных приступов или в случае усиления их частоты (у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией). СИОЗС не следует применять у пациентов с нестабильной эпилепсией; 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 сахарным 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 (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до наступления стойкой ремиссии. Поскольку улучшение может не возникнуть в течение первых нескольких недель терапии или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до наступления улучшения их состояния.

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

Другие психические состояния, для лечения которых показан эсциталопрам, 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 меры предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение, или пациенты с выраженным уровнем размышления на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску 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

Применение СИОЗС/СИОЗСН (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) 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

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 препараты, способные вызывать 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.). Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты, лекарственные препараты, влияющие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотики, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетисалициловую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), тиклопидин и дипиридамол) (см. раздел 4.5.), а также у пациентов с известной предрасположенностью к кровотечениям.

ЭСТ

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

Серотониновый синдром

Необходимо с осторожностью при одновременном применении эсциталопрама с лекарственными препаратами, обладающими 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 ажитация, тремор, миоклонус и гипертермия. В случае возникновения этих симптомов следует немедленно прекратить прием эсциталопрама и серотонинергических препаратов и начать симптоматическое лечение.

Закротоугольная глаукома

СИОЗС, включая эсциталопрам, могут оказывать влияние на размер зрачка, вызывая мидриаз. Такой мидриатический эффект потенциально может вызывать сужение угла передней камеры глаза, приводя к повышению внутриглазного давления и развитию закротоугольной глаукомы, особенно у пациентов с предрасположенностью. Поэтому у пациентов с закротоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе необходимо соблюдать осторожность при применении эсциталопрама.

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.).

Синдром «отмены» при прекращении терапии

При прекращении лечения, особенно резком, часто развивается синдром «отмены» (см. раздел 4.8.). В клинических исследованиях нежелательные реакции при прекращении лечения наблюдались приблизительно у 25 % пациентов, получавших лечение эсциталопрамом, и у 15 % пациентов, получавших плацебо.

Риск развития 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 расстройства (включая парестезию и ощущение удара электрическим током), нарушения сна (включая бессонницу и

интенсивные сновидения), ажитация или тревожность, 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 проявляться в более тяжелой форме.

Обычно симптомы возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но были зарегистрированы и очень редкие случаи когда подобные симптомы отмечались у пациентов, непреднамеренно пропустивших прием препарата.

В большинстве случаев симптомы проходят самостоятельно в течение двух недель, однако у некоторых пациентов они могут быть продолжительными (2–3 месяца или более). Поэтому при прекращении лечения эсциталопрамом рекомендуется постепенное снижение дозы в течение нескольких недель или месяцев в соответствии с потребностями пациента (см. 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 (ИБС)

В связи с ограниченным опытом применения рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с ИБС (см. раздел 5.3.).

Удлинение интервала QT

Эсциталопрам может вызывать дозозависимое удлинение интервала QT. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и проявления желудочковой аритмии, включая двунаправленную желудочковую тахикардию типа «пируэт», преимущественно у женщин, пациентов с гипокалиемией, пациентов с существующим удлинением интервала QT или другими заболеваниями сердца (см. разделы 4.3., 4.5., 4.8., 4.9., 5.1.).

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с выраженной брадикардией или у пациентов, недавно перенесших острый инфаркт миокарда, или у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

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

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

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

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

Дети

Эсциталопрам 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 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 (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 неселективных 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 (мокlobемид)

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

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 необходимым, следует начинать с минимальных рекомендуемых доз и рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента (см. раздел 4.3.).

Необратимый селективный ингибитор МАО В (селегилин)

Из-за 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

фармакокинетического показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и $C_{\max}$ пимозид, хотя оно и не носило последовательный характер в течение всего исследования. Одновременный прием пимозид и эсциталопрама вызывал среднее удлинение интервала QTc примерно на 10 мс. Поскольку это взаимодействие отмечали при приеме пимозид в низкой дозе, одновременный прием эсциталопрама и пимозид противопоказан.

Удлинение интервала 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. Одновременное применение эсциталопрама и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, таких как антиаритмические препараты классов IA и III, антипсихотики (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые антимикробные препараты (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин внутривенно, 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 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 были зарегистрированы случаи усиления действия при одновременном применении СИОЗС и лития или триптофана, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама с этими препаратами.

Зверобой продырявленный

Одновременное применение СИОЗС и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению числа нежелательных реакций (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, одновременное применение эсциталопрама и этанола 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 (см. раздел 4.4.).

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.

Одновременный прием эсциталопрама и омепразола (ингибитор изофермента CYP2C19) приводит к умеренному (примерно 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, флуоксетином, флувоксамином, лансопразолом, 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 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 при участии изофермента CYP2D6, например, антидепрессантов (таких как дезипрамин, кломипрамин, нортриптилин) или антипсихотических препаратов (таких как рисперидон, тиоридазин и галоперидол). В этих 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. Поэтому 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.).

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

Если прием эсциталопрама продолжался на поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре, то за новорожденным следует установить наблюдение. Если прием эсциталопрама продолжался вплоть до родов или был прекращен незадолго до родов, то у новорожденного возможно развитие симптомов синдрома «отмены».

В случае приема матерью СИОЗС/СИОЗСН на поздних сроках беременности у новорожденного могут развиваться следующие нежелательные реакции: угнетение дыхания, цианоз, апноэ, судороги, нестабильная температуры тела, 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 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 поздних сроках, может увеличить риск развития персистирующей легочной гипертензии у новорожденных (ПЛГН). Наблюдаемый риск составил 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 применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов (см. разделы 4.4., 4.8.).

Лактация

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

Фертильность

Данные исследований на животных показали, что некоторые СИОЗС могут влиять на качественные показатели 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

Несмотря на то, что препарат Элицея Ку-таб 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 транспортными средствами 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.

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	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, жажда, нервность, 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
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	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, костной 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 пострегистрационном периоде 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 от базового значения QTc (коррекция по формуле Фредерика) составило 4,3 мсек для дозы 10 мг в сутки и 10,7 мсек для дозы 30 мг в сутки.

Класс-специфический эффект

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

Симптомы синдрома «отмены» при прекращении терапии

Прекращение приема препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН (особенно резкое) часто приводит к развитию симптомов синдрома «отмены». Наиболее часто сообщается о развитии следующих реакций: головокружение, сенсорные расстройства (в том числе парестезии и ощущение как от удара электрическим током), расстройства сна (в том числе бессонница и интенсивные сновидения), ажитация или тревожность, тошнота и (или) рвота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головная боль, диарея, ощущение сердцебиения, эмоциональная нестабильность, раздражительность, расстройства 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., 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

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 ЦНС (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 (артериальная гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT и аритмия) и нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия).

Лечение

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

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: психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB10.

Механизм действия

Эсциталопрам – антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) с высокой аффинностью к первичному месту связывания. Эсциталопрам также связывается с аллостерическим местом связывания белка-транспортера, с аффинностью, меньшей в тысячу раз. Аллостерическая модуляция белка-транспортера усиливает связывание эсциталопрама в первичном месте связывания, что приводит к более полному ингибированию обратного захвата серотонина.

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

Ингибирование обратного захвата 5-НТ – 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/сут, 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/сут с плацебо и рацемическим циталопрамом в дозе 10–40 мг/сут.

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/сут статистически значимо превосходил пароксетин 20 мг/сут, а также дозы эсциталопрама 5 мг/сут и 10 мг/сут. Наблюдались преходящие симптомы синдрома «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/сут 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/сут значительно превосходил пароксетин в дозе 20 мг/сут. Преходящие симптомы синдрома «отмены» значительно чаще наблюдались при приеме пароксетина, чем при приеме эсциталопрама в дозах 5, 10 и 20 мг/сут ($p \leq 0,01$).

Эсциталопрам в дозе 20 мг/сут 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/сут 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/сут ($p = 0,005$), так и в дозе 20 мг/сут ($p < 0,001$).

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/сут ($p < 0,05$) и 20 мг/сут ($p < 0,01$) 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/сут ($p < 0,01$) и 20 мг/сут ($p < 0,001$) 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/сут ($p = 0,014$) 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 (TC_{max}) составляет 4 часа после многократного применения. Ожидается, что абсолютная биодоступность эсциталопрама как и рацемического циталопрама, составляет около 80 %.

Распределение

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

Биотрансформация

Эсциталопрам метаболизируется в печени до деметилированного и дидеметилированного метаболитов. Оба метаболита являются фармакологически активными. Альтернативно азот может окисляться до метаболита N-оксида. Основное вещество и его метаболиты частично выводятся в виде глюкуронидов. После многократного применения средние концентрации деметилированного и дидеметилированного метаболитов составляют 28–31 % и менее 5 %

соответственно от концентрации эсциталопрама. Биотрансформация эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изофермента CYP2C19, возможно некоторое участие изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после многократного применения составляет около 30 часов.

Клиренс при приеме внутрь (Cl_{oral}) составляет 0,6 л/мин. У основных метаболитов эсциталопрама $T_{1/2}$ более продолжителен. Предполагается, что эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью (метаболический путь) 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 лиц пожилого возраста на 50 % больше, чем у молодых здоровых добровольцев (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой или средней степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) $T_{1/2}$ эсциталопрама примерно в два раза дольше, а экспозиция 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 (КК 10–53 мл/мин) $T_{1/2}$ 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 крови в 2 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 ossификации) 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

Полакрилин калия
Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)
Кроскармеллоза натрия
Ацесульфам калия
Неогесперидин-дигидрохалкон
Ароматизатор мяты перечной:

- мальтодекстрин (кукурузный)
- крахмал модифицированный E1450 (кукурузный)
- мяты полевой листьев масло
- пулегон

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистере) для защиты от света и влаги. Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и ПЭТ/алюминиевой фольги (peel off foil).

По 4, 8, 12 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001713)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Элицея Ку-таб доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на

официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
(https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).