

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОПРАМ
(EZOPRAM)

Склад:

діюча речовина: escitalopram;

1 таблетка містить есциталопраму оксалату еквівалентно есциталопраму 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, оболонка: Opandry 03F2846 White: піромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 600.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Код АТС N06A B10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування:

- великих депресивних епізодів;
- панічних розладів з або без наявності агорафобії;
- соціальних тривожних розладів (соціальна фобія);
- генералізованих тривожних розладів;
- обсесивно-компульсивних розладів.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до есциталопраму або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу лікарського засобу;
- одночасне лікування неселективними незворотними інгібіторами моноаміноксидази (МАО), у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому, який проявляється збудженням, тремором, гіпертермією. Комбіноване лікування із застосуванням есциталопраму і зворотних інгібіторів МАО типу А (наприклад моклобеміду) або зворотних неселективних інгібіторів МАО (лінезолід) також протипоказано у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому;
- відомий подовжений інтервал QT чи вроджений подовжений інтервал QT, одночасне застосування з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT;
- одночасне лікування пімозидом.

Спосіб застосування та дози.

Безпека застосування доз понад 20 мг на добу не була встановлена.

Езопрам застосовують дорослим внутрішньо 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

- *Великі депресивні епізоди.* Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта добова доза може бути збільшена до максимальної – 20 мг.

Антидепресивний ефект зазвичай настає через 2-4 тижні. Після зникнення симптомів лікування необхідно продовжувати звичайно протягом 6 місяців з метою зміцнення ефекту.

- *Панічні розлади без або за наявності агорафобії.* Протягом першого тижня рекомендується початкова доза 5 мг на добу, перш ніж збільшити дозу до 10 мг на добу. Доза може бути в подальшому збільшена до максимальної – 20 мг на добу, залежно від індивідуальної чутливості пацієнта.

Максимальний ефект при лікуванні панічних розладів досягається через 3 місяці. Термін лікування становить декілька місяців і залежить від тяжкості захворювання.

- *Соціальні тривожні розлади (соціальна фобія).* Звичайно призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта рекомендується підвищити добову дозу до максимальної – 20 мг на добу.

Полегшення симптомів, як правило, відбувається через 2-4 тижні лікування. Рекомендується продовжити лікування протягом 3 місяців. Довготривале лікування протягом 6 місяців попереджує рецидив і може призначатися з урахуванням індивідуальних проявів захворювання; слід регулярно оцінювати переваги лікування.

- *Генералізовані тривожні розлади.* Звичайно призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості доза може бути збільшена максимум до 20 мг на добу. Рекомендується продовжити лікування протягом 3 місяців для зміцнення ефекту.

Довготривале лікування вивчалось протягом як мінімум 6 місяців у пацієнтів, які приймали 20 мг на добу. Слід регулярно оцінювати користь від лікування та правильність дозування.

- *Обсесивно-компульсивні розлади (ОКР).* Звичайно призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості доза може бути збільшена максимум до 20 мг на добу. ОКР – хронічне захворювання, лікування повинно тривати достатній період для забезпечення повного зникнення симптомів. Слід регулярно оцінювати користь від лікування та правильність дозування.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Рекомендована добова доза для літніх людей дорівнює 5 мг. Залежно від індивідуальної чутливості та тяжкості депресії добова доза може бути збільшена до 10 мг на добу.

Ефективність есциталопраму при лікуванні соціальних тривожних розладів у людей літнього віку не вивчалась.

Ниркова недостатність.

У разі наявності ниркової недостатності легкого та помірного ступеня обмежень немає. З обережністю необхідно застосовувати препарат пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Зниження функції печінки.

Для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня рекомендована початкова доза протягом перших двох тижнів лікування становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта доза може бути збільшена до 10 мг на добу. Пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності есциталопрам потрібно застосовувати з обережністю та при умові надзвичайно ретельного підбору доз.

Знижена активність цитохрому ізоферменту CYP2C19.

Для пацієнтів зі слабкою активністю ізоферменту CYP2C19 рекомендована початкова доза протягом перших двох тижнів лікування становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта доза може бути збільшена до 10 мг на добу.

Припинення лікування.

Необхідно уникати різкого припинення лікування.

При припиненні лікування Езопрамом дозу слід поступово знижувати протягом 1-2 тижнів, щоб уникнути реакції на припинення прийому препарату. Якщо в період зниження дози або після припинення лікування виникають нестерпні симптоми, можна розглянути необхідність повернення до прийому попередньо призначених доз. Згодом лікар може продовжити зниження дози, але більш поступово.

Побічні реакції.

Побічні ефекти проявляються найчастіше під час першого-другого тижня лікування і, як правило, прояви зменшуються при продовженні лікування.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи: порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку харчування та обміну речовин: зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, гіпонатріємія, анорексія².

З боку психіки: тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо у чоловіків і жінок, аноргазмія у жінок, скреготіння зубами під час сну, збудження, нервозність, панічні напади, сплутаність свідомості, агресія, деперсоналізація, галюцинації, манія, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка¹.

З боку нервової системи: головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор, порушення смаку, порушення сну, непритомність, серотоніновий синдром, дискінезія, рухові розлади, судоми, психомоторний неспокій/акатизія².

З боку органів зору: розширення зіниці, затуманення зору.

З боку органів слуху: дзвін у вухах.

З боку серця: тахікардія, брадикардія, шлуночкова аритмія, включаючи аритмію torsade de pointes, подовження інтервалу QT електрокардіограми виникало переважно у пацієнтів жіночої статі з гіпокаліємією чи з існуючим подовженим інтервалом QT, чи іншими серцевими захворюваннями.

З боку судинної системи: ортостатична гіпотензія.

Респіраторні розлади: синусити, позіхання, носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, діарея, запор, блювання, сухість у роті, шлунково-кишкової кровотечі (у т.ч. ректальні).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатит, зміни функціональних печінкових тестів.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: посилене потовиділення, висипання на шкірі, облісіння, кропив'янка, свербіж, синці, набряки.

Скелетно-м'язові порушення: артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: затримка сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: чоловіки: розлади еякуляції, пріапізм, імпотенція; жінки: метрорагія, менорагія, галакторея.

Загальні розлади: втома, пірексія, набряк.

¹ Про випадки суїцидальних думок та поведінки повідомлялося протягом лікування есциталопрамом або незабаром після його припинення.

² Такі випадки відомі для засобів усього класу СІЗЗС.

Підвищений ризик переломів кісток

Згідно з доступними даними, серед пацієнтів віком від 50 років існує підвищений ризик переломів кісток при застосуванні СІЗЗС та трициклічних антидепресантів. Механізм цього явища невідомий.

Симптоми відміни

Припинення лікування СІЗЗС (особливо раптове) звичайно призводить до симптомів відміни.

Запаморочення, сенсорні розлади (в т. ч. парестезія та відчуття удару струмом), розлади сну (в т. ч. безсоння та яскраві сновидіння), збудження або тривога, нудота та/або блювання, тремор, сплутаність свідомості, підвищене потовиділення, головний біль, діарея, посилене серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і порушення зору є найчастішими реакціями. Звичайно ці симптоми є легкими або середніми за тяжкістю та минуцими, однак у деяких пацієнтів можуть бути важкими та/або тривалими. Таким чином, рекомендується поступове припинення лікування есциталопрамом шляхом зниження дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Подовження інтервалу QT – детальну інформацію дивіться в розділі «Особливості застосування».

Передозування.

Токсичність. Клінічні дані про передозування есциталопраму обмежені. Багато випадків спричинені одночасним передозуванням інших лікарських засобів. У більшості випадків симптоми були відсутні або мали слабку ступінь тяжкості. Повідомлення про летальні наслідки передозування есциталопраму є винятковими, більшість із них включають одночасне передозування іншими препаратами. Прийом доз у межах 400-800 мг есциталопраму не спричиняв будь-яких тяжких симптомів.

Симптоми. Ознаки передозування есциталопраму головним чином проявляються з боку центральної нервової системи (від запаморочення, тремору та ажитації до рідкісних випадків серотонінового синдрому, судомі коми), шлунково-кишкової системи (нудота, блювання), серцево-судинної системи (артеріальна гіпотензія, тахікардія, пролонгація інтервалу QT, аритмія) та порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія).

Лікування. Специфічного антидоту не існує. Підтримка та забезпечення прохідності дихальних шляхів, адекватна оксигенація та респіраторна функція. Промивання шлунка, яке слід провести якомога швидше після перорального прийому препарату та застосування активованого вугілля. Рекомендується постійний моніторинг функцій серцево-судинної системи та основних показників стану організму в поєднанні із загальними симптоматичними підтримуючими заходами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічні дані щодо застосування есциталопраму для лікування вагітних обмежені.

Есциталопрам не слід призначати вагітним, за винятком випадків, коли після ретельного розгляду всіх недоліків і переваг була чітко доведена необхідність призначення препарату. Рекомендується ретельне обстеження новонароджених, матері яких приймали есциталопрам протягом періоду вагітності, особливо в третьому триместрі. У разі застосування препарату в період вагітності також слід уникати різкого припинення лікування.

У новонароджених, матері яких приймали селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)/селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН) на пізніх стадіях вагітності, можливе виникнення таких симптомів: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, температурна нестабільність, проблеми з грудним вигодовуванням, блювання, гіпоглікемія, артеріальна гіпертензія, гіпотонія, гіперрефлексія, тремор, нервово збудження, дратівливість, апатичність, постійний плач, сонливість і порушення сну. Такі симптоми можуть розвинути як внаслідок надмірної серотонінергічної дії, так і бути симптомами відміни. В більшості випадків прояви ускладнень виникають безпосередньо або незабаром (до 24 годин) після пологів.

Епідеміологічні дані засвідчили те, що застосування СІЗЗС вагітним може підвищувати ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених.

Годування груддю

Припускається, що есциталопрам проникає у грудне молоко. Тому на час лікування годування груддю рекомендується припинити.

Фертильність

Дані досліджень на тваринах показали, що деякі СІЗЗС можуть впливати на якість сперми.

Повідомлялось, що у разі застосування деяких СІЗЗС людям зміни якості сперми є оборотними. Впливу на фертильність людини досі не спостерігалось.

Діти. Антидепресанти протипоказані для лікування дітей (віком до 18 років). Суїцидальну поведінку (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) та ворожість (переважно агресію, опозиційну поведінку та гнів) частіше спостерігали в ході клінічних випробувань серед дітей, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, які приймали плацебо. Якщо з клінічних міркувань рішення про призначення все ж таки прийнято, потрібно забезпечити уважне спостереження за появою суїцидальних симптомів у пацієнта. Крім того, немає даних про подальшу безпеку для дітей щодо росту, статевого дозрівання та когнітивного й поведінкового розвитку.

Особливості застосування.

Наведені нижче особливі попередження та застереження поширюються на весь терапевтичний клас СІЗЗС.

Парадоксальна тривога

У деяких пацієнтів з панічними розладами на початку лікування СІЗЗС може спостерігатися посилення тривоги. Подібна парадоксальна реакція зазвичай зникає протягом двох тижнів лікування. Щоб зменшити ймовірність виникнення анксиогенного ефекту, рекомендується призначати низькі початкові дози.

Судомні напади

Есциталопрам необхідно відмінити, якщо у пацієнта вперше розвинувся судомний напад або підвищується частота нападів (у пацієнтів зі встановленим діагнозом епілепсії). Слід уникати застосування СІЗЗС пацієнтам з нестабільною епілепсією, а пацієнтам з контрольованою епілепсією забезпечити ретельний нагляд.

Манія

СІЗЗС необхідно з обережністю застосовувати для лікування хворих з манією/гіпоманією в анамнезі. При появі маніакального стану СІЗЗС слід відмінити.

Цукровий діабет

У пацієнтів з цукровим діабетом лікування СІЗЗС може впливати на глікемічний контроль (гіпоглікемія або гіперглікемія). Може знадобитися коригування дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів.

Суїцид або клінічне погіршення

Депресія пов'язана з ризиком суїцидальних думок, скалічення та суїциду. Така загроза існує аж до досягнення стійкої ремісії. Оскільки покращення стану може не відбутися протягом перших тижнів лікування або більше, слід ретельно спостерігати за станом хворих до покращення їх стану. Клінічно доведено, що ризик суїциду може підвищуватися на ранніх стадіях одужання.

Інші показання, при яких застосовують есциталопрам, також можуть бути пов'язані з ризиком суїцидальної поведінки. Крім того, такі стани можуть бути коморбідними з великим депресивним розладом.

Тому такі застереження доречні при лікуванні хворих з іншими психічними розладами.

Пацієнти із суїцидальною поведінкою в анамнезі ще до початку лікування мають найвищий ризик суїцидальних думок або спроб і потребують ретельного спостереження протягом лікування. Метааналіз досліджень виявив підвищений ризик суїцидальної поведінки серед пацієнтів віком до 25 років, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, які приймали плацебо. Уважний нагляд за пацієнтами з високим ризиком особливо необхідний на початку лікування та при зміні дозування.

Пацієнтів та їх оточуючих слід попередити про необхідність спостереження щодо будь-якого погіршення стану, суїцидальної поведінки або думок і незвичних явищ у поведінці та у разі їх виникнення про необхідність негайної медичної консультації.

Акатизія

Застосування СІЗЗС/СІЗЗСН пов'язане з розвитком акатизії – станом, який характеризується неприємним виснажливим відчуттям неспокою та потребою рухатися і часто супроводжується нездатністю сидіти або стояти на одному місці. Такий стан найбільш вірогідно може виникати протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози може зашкодити пацієнтам, у яких розвинулись такі симптоми.

Гіпонатріємія

Під час застосування СІЗЗС повідомлялося про поодинокі випадки гіпонатріємії, імовірно, спричиненої порушеннями секреції антидіуретичного гормону (SIADH), яка зазвичай минала при подальшому лікуванні. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів із груп ризику, зокрема людей літнього віку, з цирозом печінки та пацієнтів, які паралельно застосовують лікарські засоби, що можуть спричинити гіпонатріємію.

Крововиливи

Були отримані звіти про збільшення часу кровотечі і такі порушення, як екхімоз, гінекологічні кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі та інші кровотечі шкіри і слизових при застосуванні СІЗЗС. Тому необхідна обережність при лікуванні пацієнтів СІЗЗС, особливо якщо вони одночасно застосовують пероральні антикоагулянти, лікарські засоби з відомим впливом на функцію тромбоцитів (наприклад атипові антипсихотики та фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилову кислоту, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), тиклопідин, дипіридамо́л) або у них є схильність до кровотеч.

ЕСТ (електросудомна терапія)

Клінічний досвід одночасного застосування СІЗЗС та ЕСТ обмежений, тому рекомендується обережність.

Серотоніновий синдром

Необхідна обережність при призначенні есциталопраму у комбінації з лікарськими препаратами, яким притаманні серотонінергічні ефекти, наприклад із суматриптаном та іншими триптанами, трамадо́лом і триптофаном.

Повідомлялося про поодинокі випадки серотонінового синдрому у пацієнтів, які застосовували СІЗЗС разом із серотонінергічними лікарськими засобами. Ознаками початку розвитку цього стану можуть бути такі симптоми, як ажитація, тремор, міоклонус та гіпертермія. У цьому випадку необхідно терміново припинити прийом есциталопраму і розпочати симптоматичне лікування.

Звіробій

Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних засобів, які містять звіробій, може призвести до підвищення частоти побічних реакцій.

Синдром відміни

При припиненні лікування (особливо раптовому) зазвичай виникають симптоми відміни. Під час клінічних випробувань побічні дії, пов'язані з припиненням лікування, спостерігалися приблизно у 25 % пацієнтів групи есциталопраму та у 15 % пацієнтів групи плацебо.

Ризик виникнення симптомів відміни залежить від багатьох факторів, зокрема від тривалості та дози терапії і поступовості зменшення дози. Найчастіше повідомлялося про запаморочення, порушення функцій органів чуття (включаючи парестезію, відчуття удару струмом), розлади сну (зокрема безсоння та неспокійні сні), ажитацію або страх, блювання/нудоту, тремор, сплутаність свідомості, посилене потовиділення, головний біль, діарею, пальпітацію, емоційну нестабільність, дратівливість і розлади зору. Загалом ці симптоми слабкої або помірної тяжкості, однак у деяких пацієнтів можуть бути тяжкими. Вони зазвичай виникають у перші кілька днів після припинення лікування, хоча були поодинокі повідомлення про виникнення таких симптомів після ненавмисного пропуску лише однієї дози. Зазвичай ці симптоми обмеженої тривалості і проходять за 2 тижні, хоча у деяких осіб можуть набувати тривалого перебігу (2-3 місяці і більше). У цьому випадку рекомендується припинити застосування есциталопраму поступовим зменшенням дози протягом терміну від кількох тижнів до кількох місяців залежно від стану пацієнта.

Коронарна хвороба серця

Через обмеженість клінічного досвіду необхідна обережність при лікуванні пацієнтів із коронарною хворобою серця.

Подовження інтервалу QT

Про випадки пролонгації інтервалу QT повідомлялося під час медичного застосування переважно у пацієнтів з існуючим серцевим захворюванням. В одному з досліджень серед здорових добровольців у середньому відхилення інтервалу QTc від початкового рівня становило 4,3 мс при застосуванні 10 мг на добу та 10,7 мс при застосуванні 30 мг/добу.

Есциталопрам може спричинити розвиток дозозалежного подовження інтервалу QT. У післяреєстраційному періоді повідомлялося про подовження інтервалу QT, шлуночкову аритмію, включаючи аритмію torsade de pointes, що виникала переважно у пацієнтів жіночої статі з гіпокаліємією або з існуючим подовженим інтервалом QT чи іншими серцевими захворюваннями.

Необхідно дотримуватися обережності у разі застосування препарату пацієнтам з вираженою брадикардією або пацієнтам з недавнім гострим інфарктом міокарда або некомпенсованою серцевою недостатністю. Електролітні порушення, такі як гіпокаліємія та гіпомагніємія, підвищують ризик розвитку зловиясних аритмій і повинні бути усунені до початку лікування есциталопрамом.

Пацієнтам зі стабілізованими лікуванням хворобами серця до початку лікування необхідно провести ЕКГ. У разі появи ознак порушення серцевого ритму при застосуванні препарату есциталопраму лікування потрібно відмінити та провести ЕКГ.

Закритокутова глаукома

СІЗЗС, у т.ч. есциталопрам, можуть впливати на розмір зіниці в результаті мідріазу. Мідріатичний ефект потенційно може звужити кут ока, що, в свою чергу, може спричинити підвищення внутрішньоочного тиску та розвиток закритокутової глаукоми, особливо у схильних до цього пацієнтів. Тому препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Хоча есциталопрам не впливає на інтелектуальне або психомоторне функціонування, будь-який психоактивний засіб може порушувати навички або здатність розсудливого мислення. Слід попередити пацієнтів про потенційний ризик впливу на керування автотранспортом або іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Неселективні незворотні інгібітори МАО

Повідомлялося про випадки серйозних реакцій у пацієнтів, які приймали СІЗЗС у комбінації з неселективним незворотним ІМАО, та у пацієнтів, які щойно закінчили лікування СІЗЗС і розпочали прийом ІМАО. У деяких випадках розвинувся серотоніновий синдром.

Комбінація есциталопраму з неселективними незворотними ІМАО протипоказана. Лікування есциталопрамом слід починати через 14 днів після відміни незворотного ІМАО. Лікування неселективними незворотними ІМАО слід починати не раніше ніж через 7 днів після припинення прийому есциталопраму.

Зворотний селективний інгібітор MAO типу А (моклобемід)

Унаслідок ризику розвитку серотонінового синдрому застосування комбінації есциталопраму з інгібітором MAO типу А моклобемідом протипоказано. Якщо доведена необхідність цієї комбінації, спочатку слід призначати мінімальні рекомендовані дози з ретельним клінічним моніторингом. Лікування есциталопрамом можна розпочинати не раніше ніж через 1 добу після припинення прийому зворотного селективного інгібітору MAO, моклобеміду.

Зворотний селективний інгібітор MAO (лінезолід).

Антибіотик лінезолід (зворотний неселективний інгібітор MAO) не слід застосовувати пацієнтам, які приймають есциталопрам. Якщо доведена необхідність цієї комбінації, спочатку слід призначати мінімальні рекомендовані дози та проводити ретельний клінічний моніторинг.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження есциталопраму та лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, не проводились. Додаткову дію есциталопраму та даних лікарських засобів не можна виключити. Таким чином, одночасне застосування есциталопраму з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, такими як антиаритмічні засоби класу IA і III, антипсихотичні засоби (включаючи похідні фенотіазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, деякі протимікробні засоби (в тому числі спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, пентамідин, антималярійні засоби, особливо галофантрин, деякі антигістамінні засоби (включаючи астемізол, мізоластин) протипоказане.

Комбінації, що потребують обережності

Селегілін

Комбінація із селегіліном (незворотний селективний інгібітор MAO типу Б) потребує обережності. Існує досвід безпечної комбінації селегіліну в дозі до 10 мг на добу з рацемічним циталопрамом.

Серотонінергічні медичні препарати

Одночасне застосування із серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад з трамадолом, суматриптаном та іншими триптанами) може призвести до розвитку серотонінового синдрому.

Лікарські засоби, які знижують судомний поріг

СІЗЗС можуть знижувати судомний поріг. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні препаратів, які обумовлюють зниження порога судом (наприклад антидепресантів (трициклічні, СІЗЗС), нейролептиків (фенотіазини, тіоксантени, бутирофенони), мефлохіну, бупропіону і трамадолу).

Літій, триптофан

Оскільки зареєстровано випадки посилення дії при спільному застосуванні СІЗЗС і літію або триптофану, рекомендується з обережністю одночасно призначати ці препарати.

Звіробій

Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних засобів, які містять звіробій, може призвести до підвищення частоти побічних реакцій.

Антикоагулянти

Можлива зміна ефектів антикоагулянтів унаслідок одночасного застосування з есциталопрамом.

Пацієнтам, які приймають оральні антикоагулянти, необхідно провести ретельний моніторинг системи згортання крові перед і після застосування есциталопраму.

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів може посилити схильність до кровотечі.

Етанол

Есциталопрам не має фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії з етанолом, але, як і у випадку застосування інших психотропних лікарських засобів, одночасний прийом есциталопраму з препаратами, що містять етанол, не рекомендується.

Лікарські засоби, які можуть спричинити гіпокаліємію/гіпомагніємію

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні есциталопраму з лікарськими засобами, які спричиняють гіпонатріємію/гіпомагніємію, оскільки при прийомі такої комбінації препаратів збільшується ризик розвитку зловідомою аритмії (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив інших лікарських препаратів на фармакокінетику есциталопраму.

Метаболізм есциталопраму відбувається, головним чином, за участі CYP2C19, але в метаболізмі також задіяні CYP3A4 і CYP2D6, хоча й меншою мірою. Частковим каталізатором метаболізму основного метаболіту S-DCT (деметильованого есциталопраму) вважається ізофермент CYP2D6.

Сумісне застосування есциталопраму та омепразолу 30 мг 1 раз на добу (інгібітор CYP2C19) спричиняє помірне зростання (приблизно на 50 %) концентрації есциталопраму у плазмі крові.

Одночасне застосування есциталопраму і циметидину 400 мг 2 рази на добу (помірний загальний інгібітор ферментів) спричиняє помірне зростання (приблизно на 70 %) концентрації есциталопраму в плазмі.

Таким чином, необхідно з обережністю призначати есциталопрам одночасно з інгібіторами цитохром CYP2C19 (наприклад з омепразолом, езомепрозолом, флувоксаміном, лансопрозолом, тиклопідіном) або циметидином. При одночасному застосуванні з вищезазначеними препаратами моніторинг побічних ефектів може спонукати до зменшення дози есциталопраму.

Вплив есциталопраму на фармакокінетику інших лікарських препаратів.

Есциталопрам є інгібітором ізоферменту CYP2D6. Необхідна обережність при призначенні есциталопраму одночасно з препаратами, метаболізм яких відбувається за участю цього ізоферменту, а також із препаратами, що мають малий терапевтичний індекс, наприклад з флекаїнідом, пропafenоном, метопрололом (який застосовують при серцевій недостатності), або з ліками, що діють на ЦНС та в основному метаболізуються за участі CYP2D6, наприклад з антидепресантами — дезипраміном, кломіпраміном і нортриптиліном; антипсихотичними препаратами — рисперидоном, тіорідазином чи галоперидолом. У цих випадках може знадобитися коригування дози.

Одночасне застосування з дезипраміном (основний метаболіт іміпраміну) чи метопрололом призводить до дворазового збільшення плазмових рівнів цих двох субстратів CYP2D6. Есциталопрам спричиняє слабе пригнічення CYP2C19. Тому рекомендується обережність при сумісному призначенні лікарських препаратів, метаболізм яких відбувається за участю CYP2C19.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Есциталопрам є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-HT) з високою спорідненістю з первинною ділянкою зв'язування. Він також зв'язується з алостеричною ділянкою переносника серотоніну з меншою в 1000 разів спорідненістю.

Есциталопрам не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з множиною рецепторів, включаючи 5-HT_{1A}, 5-HT₂, допамінові D₁ і D₂ рецептори, α₁-, α₂-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H₁-, мускаринові холінергічні, бензодіазепінові та опіатні рецептори. Пригнічення зворотного захоплення 5-HT серотоніну є лише ймовірним механізмом дії, що здатний пояснити фармакологічні та клінічні ефекти есциталопраму.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Всмоктування практично повне і не залежить від їжі. Середній час досягнення максимальної концентрації (середнє T_{max}) становить близько 4 годин. Абсолютна біодоступність есциталопраму очікується на рівні 80 %.

Розподіл. Уявний об'єм розподілу (V_d, β/F) після перорального застосування становить від 12 до 26 л/кг. Зв'язування есциталопраму та його основних метаболітів із білками плазми крові менше 80 %.

Біотрансформація. Есциталопрам метаболізується в печінці до деметильованого та дидеметильованого метаболіту. Обидва вони є біологічно активними. Азот також може окиснюватися до форми N-оксидного метаболіту. Як метаболіти, так і вихідна сполука частково виводяться у формі глюкуронідів. Після багаторазового застосування середня концентрація деметил- та дидеметилметаболітів зазвичай становить відповідно 28-31 % та

< 5 % від концентрації есциталопраму. Біотрансформація есциталопраму у деметильований метаболіт відбувається, головним чином, за допомогою цитохром CYP2C19. Можлива певна участь ферментів CYP3A4 та CYP2D6.

Виділення. Період напіввиведення (t_{1/2}) після багаторазового застосування становить близько 30 годин. Плазмовий кліренс при пероральному застосуванні становить 0,6 л/хв.

В основних метаболітів есциталопраму період напіввиведення більш тривалий. Вважається, що есциталопрам та його основні метаболіти виводяться через печінку (метаболічний шлях) та нирками.

Більша частина виводиться у формі метаболітів із сечею.

Кінетика есциталопраму лінійна. Рівноважна концентрація досягається приблизно за

1 тиждень. Середня рівноважна концентрація 50 нмоль/л (від 20 до 125 нмоль/л) досягається при добовій дозі 10 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

У людей літнього віку есциталопрам виводиться повільніше, ніж у більш молодих пацієнтів. Кількість речовини, що знаходиться в системному кровообігу, розрахована за допомогою фармакокінетичного показника «площа під кривою» (AUC), у людей літнього віку на 50 % вища, ніж у молодих здорових добровольців.

Недостатність печінкової функції

У пацієнтів із помірною або легкою печінковою недостатністю (за критеріями Чайлд-П'ю А і В) період напіввиведення есциталопраму збільшувався майже вдвічі і експозиція була на 60 % вища, ніж в осіб із нормальною функцією печінки.

Послаблення ниркової функції

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок (CLcr 10-53 мл/хв) спостерігалось збільшення періоду напіввиведення рацематного циталопраму та незначне зростання експозиції. Концентрації метаболітів у плазмі крові не досліджувалися, але можна припустити їх зростання.

Поліморфізм. При недостатній активності ізоферменту CYP2C19 відмічалися подвійні концентрації препарату в плазмі крові порівняно з нормальним метаболізмом есциталопраму. При недостатності ізоферменту CYP2D6 суттєвих змін експозиції не помічалось.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Езопрам 10 мг – білі, овальні, двоякоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з маркуванням «Е» з однієї сторони та з розподільною рискою з іншої та по обидва боки;

Езопрам 20 мг – білі, овальні, двоякоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з маркуванням «Е» з однієї сторони та з розподільною рискою з іншої та по обидва боки.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс ЛТД, Мальта.

Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія.

Місцезнаходження.

VLB016, Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN3000, Мальта.

2600, Дупниця, вул. Самоковське шосе, 3, Болгарія.