

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.02.2022 № 360
Ресстраційне посвідчення
№ UA/19243/01/01
№ UA/19243/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦИКЛОКС®
(СІКЛОХ®)

Склад:

діюча речовина: есциталопраму оксалат;

1 таблетка містить есциталопраму оксалату у перерахуванні на есциталопрам 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний, тальк очищений, магнію стеарат, покриття «Opadry white 03F58750» (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

овальні, двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку та гладкі з іншого боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

Есциталопрам не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з множиною рецепторів, включаючи 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂, допамінові рецептори D₁ і D₂, α₁-, α₂-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H₁-, мускаринові холінергічні, бензодіазепінові та опіатні рецептори.

Пригнічення зворотного захоплення 5-НТ серотоніну є лише ймовірним механізмом дії, що здатний пояснити фармакологічні та клінічні ефекти есциталопраму.

Фармакодинамічні ефекти

Під час подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ЕКГ за участю здорових добровольців зміна від початку QTc (корекція за формулою Фрідерічія) становила 4,3 мсек (90 % довірчий інтервал (ДІ): 2,2; 6,4) при дозі 10 мг на добу та 10,7 мсек (90 % ДІ: 8,6; 12,8) при дозі вище терапевтичної 30 мг на добу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Клінічна ефективність

Депресія

Було виявлено ефективність есциталопраму під час гострого лікування депресії у процесі трьох із чотирьох подвійних сліпих плацебо-контрольованих короткострокових (8-тижневих) досліджень. Під час довгострокового дослідження з попередження рецидиву 274 пацієнти, які реагували на лікування під час початкової 8-тижневої фази відкритого лікування есциталопрамом 10 або 20 мг на добу, були випадково розподілені до продовження прийому есциталопраму в тій самій дозі або плацебо протягом 36 тижнів. У процесі цього дослідження пацієнти, які продовжували приймати есциталопрам, мали значно довший період часу до рецидиву за дані 36 тижнів, порівняно з тими, хто приймав плацебо.

Соціально тривожний розлад

Есциталопрам був ефективним у пацієнтів під час трьох короткострокових (12-тижневих) досліджень та у пацієнтів, які мали реакцію у відповідь, під час 6-місячного дослідження попередження рецидиву при соціально тривожному розладі. 24-тижневе дослідження пошуку з підбором доз продемонструвало ефективність 5, 10 та 20 мг есциталопраму.

Обсесивно-компульсивний розлад (синдром нав'язливих станів)

Під час рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження, що тривало 12 тижнів, порівняно із загальним результатом за Obsесивно-компульсивною шкалою Єля – Брауна (Y-BOCS), ефективність дози 20 мг на добу і плацебо відрізнялася. Через 24 тижні ефективність доз есциталопраму 10 та 20 мг на добу була кращою, ніж у плацебо.

Попередження рецидиву було продемонстровано для доз 10 та 20 мг на добу есциталопраму у пацієнтів, які мали реакцію у відповідь на есциталопрам у 16-тижневому відкритому періоді та які вступили до 24-тижневого рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого періоду.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Абсорбція майже повна і не залежить від вживання їжі. Середній час досягнення максимальної концентрації (середнє T_{max}) становить 4 години після багаторазового застосування. Як і з рацематним циталопрамом, абсолютна біодоступність есциталопраму очікується на рівні приблизно 80 %.

Розподіл

Уявний об'єм розподілу ($V_{d\beta}/F$) після перорального застосування становить приблизно 12–26 л/кг. Зв'язування есциталопраму та його основних метаболітів із білками плазми крові становить менше 80 %.

Метаболізм

Есциталопрам метаболізується у печінці до деметильованого та дидеметильованого метаболітів. Обидва вони – фармакологічно активні. Як альтернатива, 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 цитохрому CYP2C19. Можлива певна участь і ферментів CYP3A4 та CYP2D6.

Виведення

Період напіввиведення ($t_{1/2\beta}$) після багаторазового застосування становить приблизно 30 годин, плазмований кліренс при пероральному застосуванні (Cl_{oral}) становить 0,6 л/хв. В основних метаболітів есциталопраму період напіввиведення більш тривалий. Вважається, що есциталопрам та його основні метаболіти виводяться печінкою (метаболічний шлях) та нирками, при цьому більша частина виводиться у формі метаболітів із сечею.

Кінетика есциталопраму лінійна. Концентрація у плазмі крові в стабільному стані

досягається приблизно за 1 тиждень. Середня концентрація у стабільному стані – 50 нмоль/л (від 20 до 125 нмоль/л) – досягається при щоденній дозі 10 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Виявляється, що у пацієнтів літнього віку есциталопрам виводиться повільніше, ніж у молодших пацієнтів. Системна експозиція (AUC) у пацієнтів літнього віку на 50 % вища, ніж у молодих здорових добровольців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Знижена функція печінки

У пацієнтів із легкою або помірною печінковою недостатністю (за критеріями Чайлда – П'ю А і В) період напіввиведення есциталопраму збільшувався майже вдвічі і AUC була на 60 % вища, ніж в осіб із нормальною функцією печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Знижена функція нирок

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок (кліренс креатиніну (CL_{cr}) 10-53 мл/хв) спостерігалось збільшення періоду напіввиведення рацематного циталопраму та незначне зростання AUC. Концентрація метаболітів у плазмі крові не досліджувалася, але можна припустити її зростання (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Поліморфізм

При недостатній активності ізоферменту CYP2C19 зафіксовано подвійні концентрації препарату в плазмі крові порівняно з нормальним метаболізмом есциталопраму. При недостатності ізоферменту CYP2D6 суттєвих змін AUC не спостерігали (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Великі депресивні епізоди.
- Панічний розлад з або без агорафобії.
- Соціальний тривожний розлад (соціальні фобії).
- Обсесивно-компульсивний розлад.
- Генералізовані тривожні розлади.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до есциталопраму або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Супутнє лікування неселективними незворотними інгібіторами моноаміноксидази (інгібіторами MAO) через ризик серотонінового синдрому зі збудженням, тремором, гіпертермією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Комбінація есциталопраму зі зворотними інгібіторами MAO-A (наприклад, із моклобемідом) або зворотним неселективним інгібітором MAO лінезолідом через ризик початку серотонінового синдрому (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Синдром подовженого інтервалу QT (вроджений або набутий).
- Одночасне застосування лікарських засобів, що збільшують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації

Незворотні неселективні інгібітори MAO

Повідомлялося про випадки серйозних реакцій у пацієнтів, які застосовували СИЗС у комбінації з неселективними незворотними інгібіторами MAO, та у пацієнтів, які

нещодавно припинили приймати СІЗЗС і перейшли на терапію інгібіторами MAO (див. розділ «Протипоказання»). Інколи були випадки розвитку серотонінового синдрому (див. розділ «Побічні реакції»).

Сумісне застосування есциталопраму з неселективними незворотними інгібіторами MAO протипоказано. Лікування есциталопрамом можна починати лише через 14 днів після останнього застосування незворотних інгібіторів MAO. Лікування неселективними незворотними інгібіторами MAO можна починати лише через 7 діб після закінчення лікування есциталопрамом.

Зворотний селективний інгібітор MAO-A (мокlobемід)

Одночасне застосування есциталопраму з інгібітором MAO-A мокlobемідом протипоказане через ризик виникнення серотонінового синдрому (див. розділ «Протипоказання»). Якщо застосування цієї комбінації вважається необхідним, то спочатку призначають мінімальні рекомендовані дози під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Протипоказання»).

Зворотний неселективний інгібітор MAO (лінезолід)

Одночасне застосування есциталопраму з антибіотиком лінезолідом протипоказане пацієнтам, які приймають есциталопрам. Якщо застосування цієї комбінації вважається необхідним, то спочатку призначають мінімальні рекомендовані дози під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Протипоказання»).

Незворотний селективний інгібітор MAO-B (селегілін)

Через ризик розвитку серотонінового синдрому комбінація есциталопраму із селегіліном потребує обережності. Для сумісного застосування з рацемічним циталопрамом безпечними є дози селегіліну до 10 мг на добу.

Збільшення QT-інтервалу

Фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження есциталопраму в комбінації з іншими лікарськими засобами, що збільшують QT-інтервал, не проводились. Не можна виключати сумарний ефект есциталопраму та цих лікарських засобів. Тому супутній прийом есциталопраму з лікарськими засобами, що збільшують QT-інтервал, такими як протиаритмічні препарати класу IA та III, нейролептики (наприклад, похідні фенотіазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, певні протимікробні препарати (наприклад, спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин IV, пентамідин, протималярійні препарати, зокрема галофантрин), певні антигістамінні препарати (астемізол, мізоластин), протипоказаний.

Комбінації, що вимагають обережності при застосуванні

Серотонінергічні лікарські засоби

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

Лікарські засоби, що знижують судомний поріг

СІЗЗС здатні знижувати судомний поріг. Необхідна обережність при одночасному застосуванні есциталопраму з іншими препаратами, що можуть знижувати цей поріг (антидепресанти (трицикліни, СІЗЗС), нейролептики (фенотіазини, тіоксантени і бутирофенони), мефлохін, бупропріон та трамадол).

Літій, триптофан

Повідомлялося про випадки підсилення ефектів при застосуванні СІЗЗС у комбінації з літєм або триптофаном, тому рекомендується бути обережними при одночасному призначенні СІЗЗС з цими препаратами.

Звіробій

Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), може збільшувати частоту побічних реакцій (див. розділ «Особливості

застосування»).

Антикоагулянти

Можлива зміна ефектів антикоагулянтів унаслідок одночасного застосування з есциталопрамом. Пацієнтам, які приймають оральні антикоагулянти, необхідно уважно провести моніторинг системи згортання крові перед і після застосування есциталопраму.

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів може посилити схильність до кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь

Вважають, що есциталопрам не має фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії з алкоголем. Однак, як і у випадку з іншими психотропними лікарськими засобами, одночасний прийом есциталопраму з алкоголем не рекомендується.

Лікарські засоби, що викликають гіпокаліємію/гіпомагніємію

Необхідна обережність при супутньому застосуванні лікарських засобів, що викликають гіпокаліємію/гіпомагніємію, оскільки це підвищує ризик виникнення зловідносних аритмій.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику есциталопраму

Метаболізм есциталопраму відбувається головним чином за участю CYP2C19. У метаболізмі також можуть бути задіяні CYP3A4 і CYP2D6, хоча й меншою мірою. Частковим каталізатором метаболізму основного метаболіту S-DCT (деметильованого есциталопраму) вважається фермент CYP2D6.

Сумісне застосування есциталопраму й 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 (помірно потужний загальний інгібітор ферментів) спричиняє помірне зростання (приблизно на 70 %) концентрації есциталопраму в плазмі крові. Слід з обережністю застосовувати есциталопрам у комбінації з циметидином. Може виникнути необхідність у коригуванні дози.

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

Вплив есциталопраму на фармакокінетику інших лікарських засобів

Есциталопрам є інгібітором ферменту CYP2D6. З обережністю слід призначати есциталопрам одночасно з препаратами, метаболізм яких відбувається за участю цього ферменту, а також із препаратами, що мають малий терапевтичний індекс, наприклад із флекаїнідом, пропafenоном та метопрололом (який застосовують при серцевій недостатності), або з деякими препаратами, що діють на ЦНС та в основному метаболізуються за участю CYP2D6, наприклад з антидепресантами – дезипраміном, кломіпраміном і нортриптиліном; антипсихотичними препаратами – рисперидоном, тіорідазином та галоперидолом. Може виникнути необхідність у коригуванні дози.

Одночасне застосування з дезипраміном або метопрололом призводить до дворазового збільшення плазматичних рівнів цих двох субстратів CYP2D6.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що есциталопрам може також спричинити слабе пригнічення CYP2C19. Тому рекомендується з обережністю призначати одночасно лікарські засоби, метаболізм яких відбувається за участі CYP2C19.

Особливості застосування.

Особливості застосування поширюються на всі СІЗЗС.

Діти

Лікарський засіб Циклокс® не слід призначати дітям (віком до 18 років). У процесі клінічних досліджень більша частота суїцидальної поведінки (спроби суїциду та думки), ворожості (з домінуванням агресії, схильності до конфронтації та дратівливості) спостерігалася серед дітей, які лікувалися антидепресантами, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Якщо клінічна ситуація все ж потребує призначення такого лікування, за пацієнтом необхідно ретельно спостерігати для своєчасного виявлення суїцидальних симптомів. Крім того, немає даних про подальшу безпеку для дітей щодо росту, статевого дозрівання та когнітивного й поведінкового розвитку.

Парадоксальна тривога

У деяких пацієнтів із панічним розладом на початку лікування антидепресантами може спостерігатися посилення симптомів тривоги. Ця парадоксальна реакція зазвичай минає протягом перших двох тижнів лікування. Щоб зменшити ймовірність виникнення анксиогенного ефекту, рекомендується призначати низькі початкові дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судоми

Застосування есциталопраму необхідно припинити, якщо у пацієнта починаються судоми вперше або якщо відбувається збільшення частоти їх появи (у пацієнтів із попереднім діагнозом епілепсія). СІЗЗС не рекомендовані для пацієнтів із нестабільною епілепсією, а за пацієнтами із контрольованою епілепсією необхідний ретельний нагляд.

Манія

СІЗЗС слід з обережністю застосовувати для пацієнтів із наявністю в анамнезі манії/гіпоманії. Прийом СІЗЗС слід припинити, якщо у пацієнта розпочинається манакальна фаза.

Цукровий діабет

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

Суїцид/суїцидальні думки або погіршення клінічного стану

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

Інші психічні розлади, у разі яких застосовують есциталопрам, також можуть супроводжуватися зростанням ризику суїцидальних дій. Необхідно ретельно спостерігати за станом хворих при лікуванні інших психічних розладів через можливість одночасного розвитку депресії.

Через високий ризик виникнення суїцидальних думок та дій під час лікування необхідне ретельне спостереження за пацієнтами з таким станом в анамнезі або зі значним рівнем суїцидального мислення до початку лікування. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантних препаратів за участю дорослих пацієнтів із психічними розладами продемонстрував підвищений ризик суїцидальної поведінки при прийомі антидепресантів порівняно з таким при прийомі плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Медикаментозна терапія повинна супроводжуватися ретельним спостереженням за пацієнтами, особливо за пацієнтами з підвищеним ризиком, зокрема на початку лікування та після зміни дози.

Пацієнтів і осіб, які за ними доглядають, слід попередити про необхідність контролю за проявом будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичних змін у поведінці. Варто наголосити на необхідності звернення за невідкладною допомогою при виникненні відповідних симптомів.

Акатизія/психомоторне збудження

Застосування СІЗЗС/інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну (ІЗЗНС) супроводжувалося розвитком акатизії, що характеризується суб'єктивно неприємною або тривожною нетерплячістю та потребою в русі, що часто супроводжується неспроможністю спокійно сидіти або стояти. Найчастіше це відмічається у перші тижні лікування. Пацієнтам, у яких спостерігаються такі симптоми, збільшення дози може зашкодити.

Гіпонатріємія

Під час застосування СІЗЗС повідомлялося про поодинокі випадки гіпонатріємії, ймовірно, спричиненої порушеннями секреції антидіуретичного гормону, яка зазвичай минала при припиненні лікування. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам групи ризику, таким як особи літнього віку, хворі на цироз печінки або пацієнти, які паралельно приймають препарати, здатні спричинити гіпонатріємію.

Крововиливи та кровотечі

При застосуванні СІЗЗС були отримані звіти про виникнення шкірних крововиливів, таких як екхімоз та пурпура. Тому необхідна обережність при лікуванні пацієнтів зі схильністю до кровотеч, особливо при одночасному застосуванні пероральних антикоагулянтів, лікарських засобів з відомим впливом на функцію тромбоцитів (наприклад, атипові нейролептики та фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні препарати, тиклопідин, дипіридамо́л).

СІЗЗС/ІЗЗНС можуть збільшити ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Електрошокова терапія (ЕШТ)

Дотепер є лише обмежений клінічний досвід поєднання застосування СІЗЗС із проведенням ЕШТ, тому рекомендується дотримуватися обережності.

Серотоніновий синдром

Необхідна обережність при застосуванні есциталопраму в комбінації з лікарськими засобами, яким притаманні серотонінергічні ефекти, наприклад із суматриптаном та іншими триптанами, трамадолом і триптофаном.

Зафіксовано поодинокі випадки серотонінового синдрому у пацієнтів, які застосовували СІЗЗС разом із серотонінергічними лікарськими засобами. Ознакою розвитку цього стану може бути така комбінація симптомів, як збудження, тремор, міоклонус та гіпертермія. У цьому випадку необхідно негайно припинити прийом СІЗЗС та серотонінергічного лікарського засобу і розпочати симптоматичне лікування.

Звіробій

Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), може збільшувати частоту появи побічних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні лікування

У разі припинення лікування (особливо раптового) зазвичай виникають симптоми відміни (див. розділ «Побічні реакції»). Під час клінічних випробувань побічні реакції, пов'язані із 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. Побічні реакції, про які найчастіше повідомляли: запаморочення, порушення функцій органів чуття (включаючи парестезію і відчуття електричного шоку), розлади сну (зокрема безсоння та неспокійні сни), збудження або страх, блювання та/або нудота, тремор, сплутаність свідомості, посилене потовиділення, головний біль, діарея, прискорене серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і розлади зору. Загалом ці симптоми є слабкими або

помірними, однак у деяких пацієнтів вони можуть мати більш тяжкий характер. Симптоми зазвичай виникають у перші декілька днів після припинення лікування, хоча дуже рідко повідомляли про виникнення таких симптомів після випадкового пропускання лише однієї дози.

Зазвичай ці симптоми короткотривалі і минають протягом 2 тижнів, проте у деяких осіб можуть спостерігатись 2–3 місяці і більше. У цьому випадку рекомендується припинити застосування есциталопраму поступовим зменшенням дози протягом від декількох тижнів до декількох місяців залежно від стану пацієнта.

Сексуальна дисфункція

СІЗЗС/ІЗЗСН можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Були повідомлення про тривалі сексуальні дисфункції, коли симптоми продовжувалися, незважаючи на припинення прийому СІЗЗС/ІЗЗСН.

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Через обмеженість клінічного досвіду необхідна обережність при лікуванні пацієнтів з ІХС.

Збільшення QT-інтервалу

Було виявлено, що есциталопрам спричиняє залежне від дози збільшення QT-інтервалу. Про випадки збільшення QT-інтервалу та аритмію шлуночків, включаючи *torsade de pointes*, повідомлялось головним чином у пацієнтів жіночої статі з гіпокаліємією або з уже існуючим збільшенням QT-інтервалу, або іншими серцевими хворобами. Слід проявляти обережність пацієнтам зі значною брадикардією, пацієнтам із недавнім гострим інфарктом міокарда та з декомпенсованою серцевою недостатністю.

Порушення балансу електролітів, такі як гіпокаліємія та гіпомагнезіємія, підвищують ризик злоякісних аритмій та повинні коригуватись перед початком лікування есциталопрамом.

Перед початком лікування пацієнтам із хворобою серця слід призначити ЕКГ. У разі проявів серцевої аритмії під час лікування есциталопрамом лікування слід відмінити та провести ЕКГ.

Закритокутова глаукома

СІЗЗС, у тому числі есциталопрам, можуть викликати мідріаз (розширення) зіниці. Цей мідріатичний ефект потенційно може звузити кут передньої камери ока, що, зі свого боку, може спричинити підвищення внутрішньоочного тиску та розвиток закритокутової глаукоми, особливо у схильних до цього пацієнтів. Тому есциталопрам слід з обережністю застосовувати пацієнтам із наявною закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічні дані про застосування есциталопраму під час вагітності обмежені. У дослідженнях токсичності з боку репродуктивної функції, проведених з есциталопрамом на щурах, спостерігалися токсичні для ембріона та плода ефекти, але не було жодного підвищення частоти виникнення аномалій. Застосовувати лікарський засіб Циклокс[®] під час вагітності слід лише за життєвими показаннями і тільки після ретельної оцінки співвідношення ризику та користі.

Необхідне спостереження за новонародженими, матері яких застосовували лікарський засіб Циклокс[®] на останніх строках вагітності, особливо у третьому триместрі. Раптового припинення застосування препарату в період вагітності слід уникати. У новонароджених, матері яких приймали СІЗЗС/ІЗЗСН на кінцевих строках вагітності, були зафіксовані респіраторний дистрес-синдром, ціаноз, апное, судоми, нестабільність температури, труднощі смоктання, блювання, гіпоглікемія, артеріальна гіпертензія, артеріальна

гіпотензія, гіперрефлекси, тремор, нервові збудження, дратівливість, сонливість, постійний плач, в'ялість та труднощі засинання. Ці порушення можуть бути проявом серотонергічних ефектів або синдрому відміни. У більшості випадків ускладнення розпочиналися відразу або через незначний час (< 24 годин) після пологів.

Епідеміологічні дані показали, що застосування СІЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх строках вагітності, може збільшити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (СЛГН). Відмічений ризик становив приблизно 5 випадків на 1000 вагітностей. Частота СЛГН у загальній популяції становить 1–2 випадки на 1000 вагітностей.

Дані спостережень вказують на підвищений ризик (менш ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після застосування впливу СІЗЗС/ІЗЗСН протягом місяця до народження (див. розділи «Особливі застосування» та «Побічні реакції»).

Період годування груддю

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

Фертильність

Дані щодо тварин продемонстрували, що циталопрам може впливати на якість сперми. Випадки за участю людини при застосуванні деяких СІЗЗС продемонстрували, що вплив на якість сперми оборотний.

Іншого впливу на фертильність не спостерігалось.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Загалом есциталопрам не впливає на інтелектуальне або психомоторне функціонування, але слід враховувати, що як психотропний лікарський засіб він може вплинути на ухвалення рішення та на здібності. Пацієнтів необхідно попередити про потенційний ризик впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Безпеку доз вище 20 мг на добу не було встановлено.

Циклокс® застосовують внутрішньо 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

Великий депресивний епізод

Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу можна підвищити до максимальної – 20 мг на добу.

Антидепресивний ефект зазвичай розвивається через 2–4 тижні після початку лікування. Після зникнення симптомів лікування необхідно продовжувати ще мінімум 6 місяців для закріплення досягнутого ефекту.

Панічний розлад з або без агорафобії

У перший тиждень лікування рекомендується доза 5 мг, яку потім збільшують до 10 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу в подальшому можна підвищувати до максимальної – 20 мг на добу.

Максимальна ефективність досягається приблизно протягом 3 місяців. Терапія триває декілька місяців і залежить від тяжкості захворювання.

Соціально тривожний розлад (соціальна фобія)

Зазвичай призначають дозу 10 мг 1 раз на добу. Послаблення симптомів зазвичай розвивається за 2–4 тижні. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу в подальшому можна зменшити до 5 мг або підвищити до максимальної – 20 мг на добу.

Оскільки соціальний тривожний розлад є захворюванням хронічного перебігу, для закріплення досягнутого ефекту рекомендована тривалість лікування становить 12 тижнів. Довготривале застосування лікарського засобу пацієнтам, які реагували на лікування,

досліджувалося протягом 6 місяців та може призначатися, залежно від індивідуальної реакції хворих, для попередження рецидивів захворювання. Слід регулярно перевіряти терапевтичну користь лікування.

Соціально тривожний розлад має чітко визначену діагностичну термінологію конкретного захворювання, яке не слід плутати з гіпертрофованою сором'язливістю. Фармакотерапія показана виключно для розладу, що суттєво впливає на професійну та соціальну активність людини.

Ефективність такого лікування порівняно з когнітивною поведінковою терапією не оцінювалась. Фармакотерапія повинна бути частиною загальної терапевтичної стратегії.

Генералізовані тривожні розлади

Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості дозу можна збільшити максимум до 20 мг на добу.

Рекомендується продовжити лікування протягом 3 місяців для зміцнення ефекту. Доведено, що тривале лікування протягом 6 місяців попереджує рецидив і може призначатися індивідуально, слід регулярно оцінювати переваги лікування.

Обсесивно-компульсивний розлад

Початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу в подальшому можна збільшити до максимальної – 20 мг на добу.

Оскільки обсесивно-компульсивний розлад є хронічним захворюванням, пацієнтів слід лікувати протягом достатнього періоду для забезпечення зникнення симптомів. Необхідно регулярно перевіряти терапевтичну користь лікування та дозування.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Початкова доза становить 5 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу в подальшому можна збільшити до 10 мг на добу.

Ефективність есциталопраму при соціальному тривожному розладі не досліджувалася серед пацієнтів літнього віку.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Пацієнтам із помірними та слабкими порушеннями функції нирок коригування дози не потрібне. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (CL_{Cr} менше 30 мл/хв) препарат слід призначати з обережністю.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам із помірною та слабкою печінковою недостатністю рекомендована початкова доза в перші два тижні становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу в подальшому можна збільшити до 10 мг на добу. При серйозній печінковій недостатності необхідно з обережністю застосовувати препарат і ретельно титрувати дози.

Слабка активність CYP2C19

Для пацієнтів із відомою слабкою активністю ферменту CYP2C19 рекомендована початкова доза в перші два тижні становить 5 мг на добу.

Залежно від індивідуальної реакції пацієнта дозу в подальшому можна збільшити до 10 мг на добу.

Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні лікування

Слід уникати раптового припинення застосування цього препарату. При припиненні лікування дозу есциталопраму поступово зменшують з інтервалами щонайменше в 1–2 тижні для запобігання реакцій відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). При виникненні нестерпних симптомів під час зменшення дози або після припинення лікування можна відновити попередню призначену дозу. У подальшому лікар може продовжити зменшувати дозу, але більш поступово.

Діти.

Лікарський засіб не слід застосовувати для лікування дітей віком до 18 років (див. розділ

«Особливості застосування»).

Передозування.

Токсичність

Клінічні дані щодо передозування есциталопрамом обмежені, у багатьох випадках наявне передозування супутніми препаратами. У більшості випадків симптоми були відсутні або були слабкими. При передозуванні тільки есциталопрамом про летальні випадки повідомляли рідко, у більшості таких випадків зафіксовано передозування супутніми препаратами. Дози самого есциталопраму в межах від 400 до 800 мг не спричиняли тяжких симптомів.

Симптоми

Симптоми, про які повідомлялося при передозуванні есциталопрамом, загалом стосувалися ЦНС (від запаморочення, тремору, збудження до рідкісних випадків серотонінового синдрому, судом та коми), травної системи (нудота/блювання), серцево-судинної системи (артеріальна гіпотензія, тахікардія, збільшення QT-інтервалу та аритмія), а також рівноваги електролітів та рідин (гіпокаліємія, гіпонатріємія).

Лікування

Специфічного антидоту не існує. Необхідно забезпечувати та здійснювати підтримку прохідності дихальних шляхів, дихальну функцію та адекватну оксигенацію. Слід провести промивання шлунка та застосувати активоване вугілля. Промивання шлунка потрібно проводити якомога швидше після перорального прийому препарату. Рекомендується постійний моніторинг функцій серцево-судинної системи та важливих показників життєдіяльності у поєднанні із загальними симптоматичними підтримуючими заходами. Рекомендується проводити моніторинг ЕКГ у випадку передозування у пацієнтів із серцевою недостатністю із застійними явищами/брадіаритмією, у пацієнтів, які приймають супутні лікарські засоби, що подовжують QT-інтервал, або у пацієнтів зі зміненим метаболізмом, наприклад через порушення функції печінки.

Побічні реакції.

Побічні реакції найчастіше виникають у першій та другий тиждень лікування і надалі стають менш інтенсивними, а їхня частота зменшується при подальшому лікуванні.

Побічні реакції, характерні для всіх СІЗЗС та есциталопраму, які спостерігалися під час плацебо-контрольованих досліджень та при медичному застосуванні, зазначені нижче за системами органів і частотою проявів.

Частоту проявів взято з клінічних досліджень, не відкоригованих за плацебо.

Класифікація частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - \leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), частота невідома (не можна підрахувати за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: рідко – анафілактична реакція.

З боку ендокринної системи: частота невідома – порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку обміну речовин та харчування: часто – зниження апетиту, підвищення апетиту, збільшення маси тіла; нечасто – зменшення маси тіла; частота невідома – гіпонатріємія, анорексія¹.

З боку психіки: часто – страх, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо у чоловіків і жінок, аноргазмія у жінок; нечасто – бруксизм (скреготіння зубами), ажитація (збудження), нервозність, напади паніки, сплутаність свідомості; рідко – агресія, деперсоналізація, галюцинації; частота невідома – манія, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка².

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор; нечасто – порушення смаку, порушення сну, синкопе (непритомність); рідко – серотоніновий синдром; частота невідома – дискінезія, рухові розлади, судоми, психомоторний неспокій/акатизія¹.

З боку органів зору: нечасто – мідріаз (розширення зіниці), порушення зору.

З боку органів слуху та лабіринту: нечасто – дзвін або шум у вухах.

З боку серця: нечасто – тахікардія; рідко – брадикардія; частота невідома – подовження QT-інтервалу на електрокардіограмі, аритмія шлуночків, включаючи шлуночкову тахікардію типу *torsade de pointes*.

З боку судин: частота невідома – ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – синусит, позіхання; нечасто – носові кровотечі.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – нудота; часто – діарея, запор, блювання, сухість у роті; нечасто – шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальні кровотечі).

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – посилене потовиділення; нечасто – кропив'янка, алопеція, висипання, свербіж; частота невідома – екхімоз (синець), ангіоневротичний набряк.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: часто – артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: частота невідома – затримка сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз: часто – чоловіки: розлади еякуляції, імпотенція; нечасто – жінки: маткові кровотечі, менорагія; частота невідома – галакторея; чоловіки: пріапізм; післяпологові кровотечі³.

Загальні порушення та порушення у місці введення: часто – втома, підвищення температури; нечасто – набряк.

¹Такі випадки відомі для лікарських засобів усього класу СІЗЗС.

²Про випадки суїцидальних думок та поведінки повідомлялося протягом лікування есциталопрамом або незабаром після його припинення.

³Цей прояв зареєстрований для терапевтичного класу СІЗЗС/ІЗЗСН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Збільшення QT-інтервалу

Про випадки збільшення QT-інтервалу та аритмію шлуночків, включаючи *torsade de pointes*, повідомляли протягом післяреєстраційного періоду, головним чином у пацієнтів жіночої статі з гіпокаліємією або з уже існуючим збільшенням QT-інтервалу або іншими серцевими хворобами.

Ефекти класу препаратів

Епідеміологічні дослідження, які головним чином проводилися за участю пацієнтів віком від 50 років, продемонстрували підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які приймали СІЗЗС та трициклічні антидепресанти. Механізм, що призводить до такого ризику, наразі невідомий.

Симптоми відміни, що спостерігалися при припиненні лікування

Припинення прийому СІЗЗС/ІЗЗСН, особливо раптове, часто призводить до симптомів відміни. Найчастіше повідомляли про такі реакції: запаморочення, порушення функцій органів чуття (парестезія та відчуття електрошоку), розлади сну (зокрема безсоння та неспокійні сні), збудження або страх, блювання та/або нудота, тремор, сплутаність свідомості, посилене потовиділення, головний біль, діарея, пальпітація, емоційна нестабільність, дратівливість і розлади зору. Загалом ці симптоми є слабкі або помірні,

однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими та/або тривалими. Тому при відсутності потреби у продовженні лікування есциталопрамом прийом лікарського засобу слід обов'язково припиняти шляхом поступового зниження дози.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції у ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та заявнику через форму зворотного зв'язку на вебсайті: <https://kusum.ua/pharmacovigilance/>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 або по 4 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.

Дата останнього перегляду.