

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

*фармакодинамика.* Эссобел является антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), который обуславливает клинические и фармакологические эффекты препарата. Обладает высоким сродством к основному связывающему элементу и сопредельному аллостерическому элементу транспортера серотонина и не проявляет или очень слабо проявляет способность связываться с рядом рецепторов, включая серотониновые 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы, дофаминовые D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-адренергические рецепторы, гистаминовые H<sub>1</sub>-, М-холинорецепторы, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы.

*Фармакокинетика.* Абсорбция практически полная и не зависит от приема пищи. С<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 4 ч после применения. Биодоступность эсциталопрама составляет около 80%. Связывание эсциталопрама и его основных метаболитов с белками крови <80%. Метаболизируется в печени до образования метаболитов, которые деметилируются и дидеметилируются. Оба являются фармакологически активными. Биотрансформация эсциталопрама до деметилированного метаболита происходит с помощью цитохрома P450 2C19. Возможно незначительное участие в этом процессе изоферментов CYP 3A4 и CYP 2D6. T<sub>½</sub> препарата — около 30 ч. Клиренс (Cl<sub>oral</sub>) при пероральном приеме составляет приблизительно 0,6 л/мин. У основных метаболитов T<sub>½</sub> более продолжительный. Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью (метаболический путь) и почками. Большая часть дозы выводится в виде метаболитов с мочой. Кинетика эсциталопрама линейная. Равновесная концентрация достигается приблизительно через 1 нед. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) эсциталопрам выводится медленнее, чем у пациентов молодого возраста.

## ПОКАЗАНИЯ

лечение при больших депрессивных эпизодах, панических расстройствах с/без агорафобии, социальных тревожных расстройствах (социофобия), генерализованных тревожных расстройствах, обсессивно-компульсивных расстройствах.

## ПРИМЕНЕНИЕ

Эссобел применяют у взрослых 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

*Большой депрессивный эпизод.* Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной чувствительности пациента суточная доза может быть повышена до 20 мг. Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2–4 нед. После исчезновения симптомов депрессии как минимум еще в течение 6 мес необходимо продолжать терапию для закрепления полученного эффекта.

*Панические расстройства с агорафобией или без нее.* На протяжении 1-й недели рекомендуется начальная доза 5 мг/сут с последующим ее повышением до 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной чувствительности доза может быть в дальнейшем повышена до 20 мг/сут. Максимальный эффект при лечении панических расстройств достигается через 3 мес. Период лечения составляет несколько месяцев и зависит от тяжести заболевания.

*Социальные тревожные расстройства (социофобия).* Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной чувствительности суточную дозу можно повышать до 20 мг. Уменьшение выраженности симптомов, как правило, происходит через 2–4 нед лечения. Рекомендуется продолжить лечение на протяжении 3 мес. Длительное лечение (6 мес) назначают с целью предотвращения рецидива, учитывая индивидуальные проявления заболевания; регулярно оценивают эффективность лечения.

*Генерализованные тревожные расстройства.* Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной чувствительности доза может быть повышена максимум до 20 мг/сут. Рекомендуется продолжать лечение на протяжении 3 мес. Длительное лечение (6 мес) назначают с целью предотвращения рецидива, учитывая индивидуальные проявления заболевания; регулярно оценивается эффективность лечения.

*Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР).* Обычно назначают 10 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной чувствительности доза может быть повышена до 20 мг/сут. ОКР — хроническое заболевание, поэтому лечение должно продолжаться достаточный период для обеспечения полного исчезновения симптомов, который может длиться несколько месяцев или даже больше.

*Пациенты пожилого возраста (в возрасте старше 65 лет).* Начальная доза составляет половину обычной рекомендованной дозы. Рекомендованная суточная доза для лиц пожилого возраста составляет 5 мг. В зависимости от индивидуальной чувствительности и тяжести депрессии суточная доза может быть повышена до максимальной — 10 мг/сут.

*Почечная недостаточность.* В случае почечной недостаточности легкой и средней степени коррекции дозы не требуется. С осторожностью необходимо применять препарат у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин).

*Нарушение функции печени.* Рекомендованная начальная доза на протяжении первых 2 нед лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной чувствительности доза может быть повышена до 10 мг/сут.

*Сниженная активность цитохрома P450 2C19.* Для пациентов со сниженной активностью изофермента цитохрома P450 2C19 рекомендованная начальная доза на протяжении первых 2 нед лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной чувствительности доза может быть повышена до 10 мг/сут.

*Прекращение лечения.* При прекращении лечения Эссобелом дозу необходимо постепенно снижать на протяжении 1–2 нед во избежание возникновения синдрома отмены.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к эсциталопраму или другим компонентам препарата, одновременное применение с ингибиторами MAO или пимозидом, период беременности и кормления грудью, детский возраст до 18 лет.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

побочные реакции чаще наблюдаются в течение 1-й или 2-й недели лечения и обычно их частота и интенсивность постепенно снижаются при дальнейшем лечении.

Побочные реакции, известные для препаратов класса СИОЗС и эсциталопрама, которые наблюдались в ходе плацебо-контролируемых исследований и во время медицинского применения, представлены по системам органов и частоте в таблице ниже. Частота определяется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) или частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

Системы органов	Частота	Реакции
-----------------	---------	---------

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы	Неизвестна	Тромбоцитопения
Со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции
Со стороны эндокринной системы	Неизвестна	Нарушение секреции антидиуретического гормона
Расстройства питания и обмена веществ	Часто	Снижение или усиление аппетита, увеличение массы тела
	Нечасто	Уменьшение массы тела
	Неизвестна	Гипонатриемия, анорексия <sup>2</sup>
Со стороны психики	Часто	Тревога, беспокойство, аномальные сны, снижение либидо у мужчин и женщин, аноргазмия у женщин
	Нечасто	Скрежетание зубами во время сна, возбуждение, нервозность, панические приступы, спутанность сознания
	Редко	Агрессия, деперсонализация, галлюцинации
	Неизвестна	Мания, суицидальные мысли, суицидальное поведение
Со стороны нервной системы	Часто	Бессонница, сонливость, головокружение, парестезии, тремор
	Нечасто	Нарушения вкуса, нарушение сна, обмороки
	Редко	Серотониновый синдром
	Неизвестна	Дискинезия, двигательные расстройства, судороги, психомоторное беспокойство/акатизия <sup>2</sup>
Со стороны органа зрения	Нечасто	Расширение зрачка, помутнение зрения
Со стороны органа слуха	Нечасто	Звон в ушах
Со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия
	Редко	Брадикардия
	Неизвестна	Удлинение интервала Q–T на ЭКГ
Сосудистые нарушения	Неизвестна	Ортостатическая гипотензия
Со стороны дыхательной системы	Часто	Синусит, зевота
	Нечасто	Носовое кровотечение
Со стороны ЖКТ	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея, запор, рвота, сухость во рту
	Нечасто	Желудочно-кишечные кровотечения (в том числе ректальные)
Со стороны гепатобилиарной системы	Неизвестна	Гепатит, изменения функциональных печеночных тестов

Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Усиленное потоотделение
	Нечасто	Высыпания на коже, облысение, крапивница, зуд
	Неизвестна	Кровоподтеки, отеки
Со стороны опорно-двигательного аппарата	Часто	Артралгия, миалгия
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Неизвестна	Задержка мочеиспускания
Нарушение репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Мужчины: расстройства эякуляции, импотенция
	Нечасто	Женщины: метроррагия, меноррагия
	Неизвестна	Галакторея
Общие нарушения	Часто	Усталость, пирексия
	Нечасто	Отек

<sup>1</sup>О случаях суицидальных мыслей и поведения сообщалось на протяжении лечения эсциталопрамом или вскоре после его прекращения.

<sup>2</sup>Такие случаи известны для средств всего класса СИОЗС.

О случаях пролонгации интервала  $Q-T$  сообщалось во время медицинского применения преимущественно у пациентов с существующим сердечным заболеванием. В одном из исследований среди здоровых добровольцев в среднем отклонение интервала  $Q-T_c$  от начального уровня составило 4,3 мс при применении в дозе 10 и 10,7 мс при применении в дозе 30 мг/сут.

Эпидемиологические исследования, преимущественно у пациентов в возрасте старше 50 лет, продемонстрировали повышенный риск переломов костей при применении трициклических антидепрессантов или препаратов класса СИОЗС. Механизм этого явления неизвестен.

О случаях пролонгации интервала  $Q-T$  сообщалось во время медицинского применения преимущественно у пациентов с существующим сердечным заболеванием. В одном из исследований среди здоровых добровольцев в среднем отклонение интервала  $Q-T_c$  от начального уровня составило 4,3 мс при применении 10 мг и 10,7 мс при применении 30 мг/сут.

Эпидемиологические исследования, преимущественно у пациентов в возрасте старше 50 лет, продемонстрировали повышенный риск переломов костей при применении трициклических антидепрессантов или препаратов класса СИОЗС. Механизм этого явления неизвестен.

*Симптомы отмены* обычно возникают в течение первых нескольких дней после внезапного прекращения лечения и проходят в большинстве случаев в течение 2 нед. Во время клинических исследований симптомы отмены выявляли примерно у 25% пациентов, принимавших эсциталопрам, и у 15% пациентов, принимавших плацебо. Головокружение, головная боль, сенсорные нарушения, расстройства сна, тревога, тошнота и/или рвота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головная боль, диарея, тахикардия, эмоциональная нестабильность, раздражительность и нарушения зрения отмечались чаще. Большинство этих симптомов являются незначительными и преходящими, однако у некоторых пациентов могут отмечать их тяжелое и/или длительное течение. Во избежание развития симптомов отмены рекомендуется постепенное прекращение применения препарата в течение 1–2 нед.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

*парадоксальная тревога:* у некоторых пациентов с паническими расстройствами в начале лечения СИОЗС может возникать усиление ощущения тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает на протяжении 2 нед лечения. Чтобы снизить вероятность проявления анксиогенного эффекта, рекомендуется применять препарат в низких начальных дозах;

*судорожные приступы:* необходимо отменить препарат в случае развития судорожных приступов;

*мания:* СИОЗС с осторожностью применяют у больных манией/гипоманией в анамнезе. При появлении маниакального состояния препарат необходимо отменить;

*сахарный диабет:* у пациентов с сахарным диабетом лечение СИОЗС может изменять гликемические показатели (гипогликемию или гипергликемию). Дозирование инсулина и/или перорального гипогликемического препарата требует коррекции;

*суицид:* суицидальные попытки характерны для лиц в состоянии депрессии, их угроза может существовать вплоть до достижения стойкой ремиссии как спонтанно, так и вследствие терапии. Необходимо тщательно контролировать состояние больных, принимающих антидепрессанты, особенно в начале терапии, относительно клинического ухудшения и/или появления суицидальных мыслей и поведения; такая осторожность необходима и при лечении пациентов с другими психическими расстройствами из-за возможного наличия сопутствующего большого депрессивного расстройства;

*акатизия:* применение СИОЗС, а также СИОЗС и норадреналина связано с развитием акатизии — состояния, которое характеризуется неприятным изнурительным ощущением беспокойства и гиперактивностью, обычно сопровождается неспособностью сидеть или стоять на одном месте. Такое состояние наиболее часто возникает на протяжении первых нескольких недель терапии. Повышение дозы может привести к ухудшению состояния пациентов, у которых возникли такие симптомы;

*гипонатриемия:* гипонатриемия, вероятно, связанная с нарушением секреции антидиуретического гормона, на фоне приема СИОЗС возникает редко и обычно исчезает при отмене терапии. СИОЗС необходимо назначать с осторожностью пациентам группы риска (пожилой возраст, наличие цирроза печени или одновременное лечение препаратами, обуславливающими гипонатриемию);

*кровотечения:* при приеме СИОЗС возможно развитие кровотечений (экхимоз и пурпура). Необходимо с осторожностью назначать СИОЗС больным с риском возникновения кровотечений, а также пациентам, которые принимают антикоагулянты и препараты, влияющие на свертывание крови;

*электросудорожная терапия:* необходимо соблюдать осторожность при применении СИОЗС и проведении электросудорожной терапии из-за ограниченного клинического опыта;

*реверсивные селективные ингибиторы MAO типа А:* комбинировать эсциталопрам и ингибиторы MAO типа А не рекомендуется из-за риска возникновения серотонинового синдрома;

*серотониновый синдром:* у больных, принимающих СИОЗС сочетанно с серотонинергическими препаратами, в единичных случаях возможно развитие серотонинового синдрома. Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам параллельно с лекарственными средствами, оказывающими серотонинергическое действие. Комбинация таких симптомов, как агитация, тремор, миоклонус, гипертермия может указывать на развитие серотонинового синдрома. В

случае возникновения серотонинового синдрома СИОЗС и серотонинергические препараты необходимо срочно отменить и назначить симптоматическую терапию;

*зверобой*: одновременное применение СИОЗС и растительных препаратов, содержащих зверобой, может привести к повышению частоты побочных реакций.

*Период беременности и кормления грудью*. Клинические данные относительно применения эсциталопрама у беременных ограничены. Эсциталопрам не следует назначать беременным, за исключением случаев, когда после тщательного рассмотрения всех недостатков и преимуществ была четко доказана необходимость назначения препарата. Рекомендуется тщательное обследование новорожденных, матери которых принимали эсциталопрам в период беременности, особенно в III триместр.

У новорожденных, матери которых принимали СИОЗС/СИЗЗСН на поздних стадиях беременности, возможно возникновение следующих симптомов: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, температурная нестабильность, трудности со вскармливанием, рвота, гипогликемия, гипертония, гипотония, гиперрефлексия, тремор, нервное возбуждение, раздражительность, апатичность, постоянный плач, сонливость и трудности со сном. Такие симптомы могут развиваться как вследствие чрезмерного серотонинергического действия, так и быть симптомами отмены. В большинстве случаев проявления осложнений возникают непосредственно или вскоре (до 24 ч) после родов.

Эпидемиологические данные показали, что применение СИОЗС беременным может повышать риск устойчивой легочной гипертензии у новорожденных (до 5 случаев на 1000 беременных по данным наблюдений). В общей популяции возникает 1–2 случаев на 1000 беременных.

Поскольку эсциталопрам проникает в грудное молоко, во время лечения кормление грудью не рекомендуется.

*Дети*. Не применяют. Антидепрессанты не следует применять у детей. Суицидальное поведение (суицидальные попытки/мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение, гнев) в ходе клинических исследований чаще отмечали у детей и подростков, принимавших антидепрессанты, по сравнению с принимавшими плацебо. Если по клиническим соображениям решение о назначении все же принято, должно быть обеспечено внимательное наблюдение за появлением суицидальных симптомов у пациента.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами*. Эсциталопрам не влияет на интеллектуальные функции и психомоторные реакции, но следует учитывать возможное развитие таких побочных реакций со стороны ЦНС, как головокружение, сонливость.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

комбинации, применение которых запрещено:

*Неселективные ингибиторы MAO*. Эссобел не назначают пациентам, принимающим неселективные необратимые ингибиторы MAO, и на протяжении 2 нед после прекращения их приема. Лечение ингибиторами MAO необходимо начинать не ранее чем через 7 дней после прекращения приема Эссобела.

*Пимозид*. Одновременное применение эсциталопрама с пимозидом в низких дозах усиливает побочное действие последнего, в связи с чем данная комбинация противопоказана.

Нежелательные комбинации. Вследствие риска развития серотонинового синдрома комбинация эсциталопрама с ингибитором MAO типа А (моклобемидом) не рекомендуется. Если назначение



данной комбинации необходимо, то вначале применяют минимальную рекомендованную дозу под тщательным медицинским наблюдением.

### Комбинации, применяемые с осторожностью

*Селегилин.* Комбинацию с селегилином (необратимый ингибитор МАО типа Б) следует применять с осторожностью. Существует опыт безопасной комбинации селегилина в дозе до 10 мг/сут с рацемическим циталопрамом.

*Серотонинергические препараты.* Сочетанное применение с серотонинергическими лекарственными средствами (например трамадолом, суматриптаном и т.п.) может вызвать развитие серотонинового синдрома.

*Препараты, снижающие судорожный порог.* СИОЗС могут снижать судорожный порог. Рекомендуется соблюдать осторожность при сочетанном применении препаратов, обуславливающих снижение судорожного порога, например: антидепрессантов (трициклические, СИОЗС), нейролептиков (фенотиазины, тioxантены, бутирофеноны), мефлохина, бупропиона и трамадола.

*Литий, триптофан.* Рекомендуется с осторожностью применять СИОЗС одновременно с препаратами лития или триптофана в связи со взаимным усилением действия этих лекарственных средств.

*Антикоагулянты.* Возможно изменение эффектов антикоагулянтов вследствие одновременного применения с эсциталопрамом. У пациентов, принимающих антикоагулянты перорально, необходимо провести мониторинг системы свертывания крови до и после применения эсциталопрама.

Одновременное применение НПВП может усилить склонность к кровотечению.

*Алкоголь.* Эсциталопрам не взаимодействует с алкоголем.

Одновременное применение эсциталопрама и омепразола (ингибитор CYP 2C19) повышает концентрацию первого (приблизительно на 50%) в плазме крови.

Одновременное применение эсциталопрама и циметидина (умеренно сильный ингибитор энзимов) приблизительно на 70% повышает концентрацию первого в плазме крови.

Таким образом, при сочетанном применении эсциталопрама с ингибиторами CYP 2C19 (например омепразолом, флуоксетином, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) и циметидином необходимо соблюдать осторожность, назначая эсциталопрам в минимальных дозах. Снижение дозы эсциталопрама может быть необходимым в зависимости от клинической ситуации.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

токсичность. Клинические данные о передозировке эсциталопрама ограничены. Большинство случаев — это результаты одновременной передозировки с другими лекарственными средствами. При этом отмечали незначительные симптомы передозировки или таковых не возникало. Сообщений о случаях смерти вследствие передозировки эсциталопрама очень мало, большинство из них включают одновременную передозировку с другими лекарственными средствами. Прием дозы в пределах 400–800 мг эсциталопрама не вызывал возникновения тяжелых симптомов.

*Симптомы:* головокружение, тремор, житация, серотониновый синдром, судороги и кома, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, тахикардия, удлинение интервала Q–T, аритмия, нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия).

*Лечение:* специфического антидота не существует. Следует поддерживать должное функционирование дыхательной системы, обеспечить адекватную оксигенацию, провести промывание желудка. Возможно применение активированного угля. Пациенту необходимо проводить постоянный мониторинг жизненно важных функций организма и симптоматическую терапию.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

при температуре ниже 25 °С.