ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДОПРАМ®

(MEDOPRAM)

Склад:

діюча речовина: есциталопрам;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить есциталопрам (у вигляді есциталопраму оксалату) 5 мг, 10 мг, 20 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, мікрокристалічна целюлоза силікатована (кремнію діоксид колоїдний, целюлоза мікрокристалічна), тальк, магнію стеарат;

плівкове покриття: Opadry II White (лактоза моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг – майже білі, круглі, двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «Е» на верхній стороні;

таблетки по 10 мг – майже білі, овальні, двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з глибокою лінією розлому на верхній стороні та маркуванням «А А» на нижній стороні;

таблетки по 20 мг – майже білі, овальні, двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з глибокою лінією розлому на верхній стороні та маркуванням «Е Е» на нижній стороні.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Есциталопрам - селективний інгібітор 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 низкою рецепторів, включаючи 5-HT_{1A}, 5-HT_2, дофамінові рецептори D_1- і D_2, α_1-, α_2-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H_1, мускаринові холінергічні, бензодіазепінові та опіатні рецептори. Інгібування зворотного захоплення 5-НТ є єдиним можливим механізмом дії, який може пояснювати 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

Великі депресивні епізоди. Ефективність есциталопраму у лікуванні великих депресивних епізодів у гострий період була показана у 3 з 4 подвійно сліпих, плацебо-контрольованих, короткострокових (8-тижневих) досліджень. У довгостроковому дослідженні профілактики рецидиву 274 пацієнти, які під час початкової 8-тижневої відкритої фази дослідження відповіли на лікування есциталопрамом у дозі 10 або 20 мг/добу, були рандомізовані для продовження прийому есциталопраму у тій самій дозі або плацебо протягом періоду до 36 тижнів. У цьому дослідженні у пацієнтів, які продовжували отримувати есциталопрам, спостерігався статистично значущо більш тривалий період часу до виникнення рецидиву у межах наступних 36 тижнів у порівнянні з тими пацієнтами, які отримували плацебо.

Соціальний тривожний розлад. Есциталопрам виявився ефективним для лікування соціального тривожного розладу як у трьох короткострокових (12-тижневих) дослідженнях, так і у 6-місячному дослідженні профілактики рецидиву. У 24-тижневому дослідженні оптимальної дози була продемонстрована ефективність есциталопраму у дозах 5, 10 та 20 мг.

Генералізований тривожний розлад. Есциталопрам у дозах 10 та 20 мг/добу був ефективним у 4 з 4 плацебо-контрольованих досліджень. Згідно з об'єднаними даними трьох досліджень з подібним дизайном, в яких у сукупності взяв участь 421 пацієнт, що отримував есциталопрам, та 419 пацієнтів, що отримували плацебо, на лікування відповіли 47,5 % та 28,9 % пацієнтів відповідно, а ремісія настала у 37,1 % та 20,8 % пацієнтів відповідно. Стійкий ефект спостерігався з першого тижня лікування. Підтримуючий ефект есциталопраму у дозі 20 мг/добу був продемонстрований у 24-76-тижневому рандомізованому дослідженні підтримуючого ефекту лікування, в якому взяли участь 373 пацієнти, що відповіли на препарат під час початкового 12-тижневого лікування у відкритому режимі.

Обсесивно-компульсивний розлад. У рандомізованому подвійно сліпому клінічному дослідженні есциталопрам у дозі 20 мг/добу продемонстрував відмінність від плацебо за загальною кількістю балів за обсесивно-компульсивною шкалою Єля – Брауна (Y-BOCS) через 12 тижнів лікування. Через 24 тижні відмічалися переваги застосування есциталопраму як у дозі 10 мг/добу, так і у дозі 20 мг/добу у порівнянні з плацебо. Ефективність препарату у профілактиці рецидивів була продемонстрована для есциталопраму у дозах 10 і 20 мг/добу у пацієнтів, які відповіли на есциталопрам у 16-тижневому відкритому періоді

та були включені у 24-тижневий рандомізований подвійно сліпий плацебо-контрольований період.

Фармакокінетика.

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

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

Біотрансформація. Есциталопрам метаболізується у печінці до деметильованого та дидеметильованого метаболітів. Обидва вони є фармакологічно активними. Як альтернатива можливе окиснення азоту до форми N-оксидного метаболіту. Як вихідна сполука, так і метаболіти частково екскретуються у вигляді глюкуронідів. При багатократному прийомі препарату середні концентрації деметильованого та дидеметильованого метаболітів зазвичай становлять відповідно 28–31 % і <5 % від концентрації есциталопраму. Біотрансформація есциталопраму до деметильованого метаболіту відбувається головним чином за допомогою цитохрому CYP2C19. Можлива деяка участь і ферментів CYP3A4 та CYP2D6.

Елімінація. Період напіввиведення ($t_{½\beta}$) після багаторазового застосування становить приблизно 30 годин. Плазмовий кліренс (Cl_{oral}) при пероральному прийомі становить приблизно 0,6 л/хв. В основних метаболітів період напіввиведення довший. Вважається, що есциталопрам та його основні метаболіти виводяться печінкою (метаболічний шлях) і нирками, при цьому більша частина виводиться у вигляді метаболітів зі сечею.

Лінійність. Кінетика есциталопраму лінійна. Рівноважна концентрація досягається приблизно через 1 тиждень. Середні рівноважні концентрації, які становлять 50 нмоль/л (діапазон: 20–125 нмоль/л), досягаються при застосуванні добової дози 10 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років). Виявляється, що у пацієнтів літнього віку есциталопрам виводиться повільніше, ніж у молодих пацієнтів. Системна експозиція (AUC) у пацієнтів літнього віку приблизно 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, а експозиція 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) при застосуванні рацемічного циталопраму спостерігався довший час напіввиведення та незначне зростання експозиції. Концентрація метаболітів у плазмі крові не досліджена, але може бути підвищеною (див. Розділ «Спосіб застосування та дози»).

Поліморфізм. При недостатній активності ізоферменту CYP2C19 зафіксовано подвійні концентрації есциталопраму у 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.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату. Одночасне лікування неселективними незворотними інгібіторами моноамінооксидази (інгібіторами МАО) через ризик серотонінового синдрому зі збудженням, тремором, гіпертермією та іншими симптомами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбіноване застосування есциталопраму та зворотних інгібіторів МАО типу А (наприклад моклобеміду) або зворотного неселективного інгібітора МАО лінезоліду протипоказане через ризик початку серотонінового синдрому (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Есциталопрам протипоказаний для застосування пацієнтам з синдромом подовженого інтервалу QT (вроджений або набутий). Есциталопрам протипоказано застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які здатні подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Протипоказані комбінації

Незворотні неселективні інгібітори МАО. Повідомлялося про випадки серйозних реакцій у пацієнтів, які приймали СІЗЗС у комбінації з неселективним незворотними інгібіторами МАО, та у пацієнтів, які нещодавно завершили лікування СІЗЗС і розпочали прийом інгібіторів МАО (див. розділ «Протипоказання»). Інколи були випадки розвитку серотонінового синдрому (див. розділ «Побічні реакції»). Комбінація есциталопраму з неселективними незворотними інгібіторами МАО протипоказана. Лікування есциталопрамом слід починати через 14 днів після відміни незворотних інгібіторів МАО. Лікування неселективними незворотними інгібіторами МАО можна починати лише через 7 днів після припинення прийому есциталопраму.

Зворотний селективний інгібітор МАО типу А (моклобемід). Через ризик розвитку серотонінового синдрому одночасне застосування есциталопраму з інгібітором МАО типу А моклобемідом протипоказане. Якщо застосування цієї комбінації вважається необхідним, то спочатку призначають мінімальні рекомендовані дози під ретельним клінічним наглядом (див. розділ «Протипоказання»).

Зворотний неселективний інгібітор МАО (лінезолід). Антибіотик лінезолід є зворотним неселективним інгібітором МАО та не повинен призначатися пацієнтам, які приймають есциталопрам. Якщо така комбінація є необхідною, слід призначати мінімальні дози обох

препаратів під ретельним клінічним наглядом (див. розділ «Протипоказання»).

Незворотний селективний інгібітор МАО типу Б (селегінін). Комбінація з селегініном (незворотний інгібітор МАО типу Б) потребує обережності через ризик розвитку серотонінового синдрому. Селегінін у дозах до 10 мг на добу включно безпечно застосовувався разом з рацемічним циталопрамом.

Подовження інтервалу QT. Фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження комбінованого застосування есциталопраму з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, не проводились. При застосуванні есциталопраму разом із такими препаратами не можна виключати виникнення адитивного ефекту. У зв'язку з цим, одночасне застосування есциталопраму з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, такими як протиантиаритмічні препарати класу IA і III, антипсихотики (наприклад похідні фенотіазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, деякі протимікробні засоби (наприклад спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, пентамідин, протималярійні засоби, зокрема галофантрин), деякі антигістамінні засоби (включаючи астемізол, гідроксизин, мізоластин), протипоказане.

Комбінації, що вимагають обережності при застосуванні.

Серотонінергічні лікарські засоби. Одночасне застосування зі серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад опіоїдами (включаючи трамадол), та триптанами (включаючи суматриптан)) може призвести до серотонінового синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які знижують судомний поріг. СІЗЗС можуть знижувати судомний поріг. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні препаратів, які здатні знижувати судомний поріг (наприклад, антидепресантів (трициклічні, СІЗЗС), нейролептиків (фенотіазини, тіоксантени, бутирофенони), мефлохіну, бупропіону і трамадолу).

Літій, триптофан. Оскільки зареєстровано випадки підсилення дії при сумісному застосуванні СІЗЗС і літію або триптофану, рекомендується з обережністю призначати ці препарати одночасно.

Звіробій. Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних засобів, які містять звіробій *(Hypericum perforatum)*, може призвести до підвищення частоти побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти. Можлива зміна ефектів антикоагулянтів унаслідок одночасного застосування з есциталопрамом. У пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, необхідно провести ретельний моніторинг системи згортання крові перед і після застосування есциталопраму. Одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів може збільшити схильність до кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь. Есциталопрам не вступає з алкоголем у фармакодинамічну або фармакокінетичну взаємодію. Однак, як і у разі застосування психотропних лікарських засобів, комбінація з алкоголем є небажаною.

Лікарські засоби, що спричиняють гіпокаліємію/гіпомагніємію. Необхідна обережність при одночасному застосуванні лікарських засобів, здатних викликати гіпокаліємію/гіпомагніємію, оскільки у такому випадку збільшується ризик розвитку злоякісних аритмій (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших засобів на фармакокінетику есциталопраму. Метаболізм есциталопраму головним чином відбувається за участю CYP2C19. Ферменти CYP3A4 і CYP2D6 також можуть брати деяку участь у його метаболізмі, хоча і меншою мірою. Частковим каталізатором метаболізму основного метаболіту S-DCT (деметильованого есциталопраму) вважається фермент CYP2D6.

Сумісне застосування есциталопраму та омепразолу 30 мг 1 раз на добу (CYP2C19 інгібітора) призводить до помірного (приблизно на 50 %) підвищення концентрації есциталопраму у плазмі крові.

Одночасне застосування есциталопраму і циметидину 400 мг двічі на добу (помірно потужний загальний інгібітор ферментів) спричиняє помірне (приблизно на 70 %) збільшення концентрації есциталопраму в плазмі крові. Слід виявляти обережність при комбінованому застосуванні есциталопраму з циметидином. Може виникнути потреба у коригуванні дози. Таким чином, необхідно з обережністю призначати есциталопрам одночасно з інгібіторами цитохрому CYP2C19 (наприклад, з омепразолом, езомепразолом, флуконазолом, флувоксаміном, лансопразолом, тиклопідином) або з циметидином. При одночасному застосуванні зниження дози есциталопраму може бути необхідним залежно від клінічної оцінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив есциталопраму на фармакокінетику інших лікарських засобів. Есциталопрам є інгібітором ферменту CYP2D6. Необхідна обережність при призначенні есциталопраму одночасно з препаратами, які метаболізуються головним чином цим ензимом і мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з флекаїнідом, пропафеноном і метопрололом (який застосовують при серцевій недостатності) або з деякими лікарськими засобами, що діють на ЦНС та в основному метаболізуються за участі CYP2D6, наприклад з такими антидепресантами, як дезипрамін, кломіпрамін і нортриптилін, такими антипсихотиками, як рисперидон, тіоридазин і галоперидол. Можлива корекція дози. Комбінація з дезипраміном або метопрололом призводила до підвищення удвічі рівнів у плазмі цих двох субстратів CYP2D6. У дослідженнях *in vitro* продемонстровано, що есциталопрам також може обумовлювати невелике інгібування CYP2C19. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які метаболізуються CYP2C19.

Особливості застосування.

Нижчезазначені особливості застосування стосуються терапевтичного класу СІЗЗС.

Діти. Лікарський засіб не слід призначати дітям. 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 панічними розладами на початку лікування антидепресантами можуть відчувати посилення тривоги. Ця парадоксальна реакція звичайно зникає протягом двох тижнів лікування. Щоб зменшити ймовірність анксіогенного ефекту,

рекомендується низька початкова доза (див. Розділ «Спосіб застосування та дози.»).

Судомні напади. Необхідно відмінити препарат, якщо у пацієнта вперше розвинувся судомний напад або напади частішають (у пацієнтів зі попереднім діагнозом епілепсії). Слід уникати застосування СІЗЗС пацієнтам з нестабільною епілепсією, а пацієнтам з контрольованою епілепсією - забезпечити ретельний нагляд.

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

Цукровий діабет. У пацієнтів з цукровим діабетом лікування СІЗЗС може впливати на глікемічний контроль (гіпоглікемія або гіперглікемія). Доза інсуліну та/або перорального гіпоглікемічного засобу може потребувати корекції.

Суїцид/суїцидальні думки або погіршення клінічного стану. Депресія пов'язана з ризиком суїцидальних думок, самотравмування та суїциду. Цей ризик існує аж до досягнення стійкої ремісії. Оскільки покращення стану може не відбутися протягом перших тижнів лікування або більше, слід ретельно спостерігати за хворими до покращення їхнього стану. Відомо, що ризик суїциду може підвищуватися на ранніх стадіях одужання. Інші психічні розлади, при яких застосовують есциталопрам, також можуть супроводжуватися зростанням ризику суїцидальних дій. Крім того, такі стани можуть бути коморбідними з великим депресивним розладом. Ці застереження стосуються також лікування хворих з іншими психічними розладами.

Пацієнти з анамнезом суїцидальної поведінки ще до початку лікування мають найвищий ризик суїцидальних думок або спроб і потребують пильного спостереження протягом лікування. Метааналіз досліджень виявив підвищений ризик суїцидальної поведінки серед пацієнтів віком до 25 років, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Пильний нагляд за пацієнтами з високим ризиком особливо необхідний на початку лікування та при зміні дози.

Пацієнтів та їх оточення слід попередити про необхідність спостереження для виявлення будь-якого погіршення стану, суїцидальної поведінки або думок і незвичних змін у поведінці та про необхідність негайної медичної консультації у разі розвитку цих симптомів.

Акатизія/психомоторне збудження. 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 імовірно виникає протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози може зашкодити пацієнтам, у яких розвинулись такі симптоми.

Гіпонатріємія. Гіпонатріємія, можливо пов'язана з порушенням секреції антидіуретичного гормону, на тлі прийому СІЗЗС виникає рідко і зазвичай зникає при відміні терапії. СІЗЗС слід з обережністю призначати пацієнтам групи ризику (літній вік, наявність цирозу печінки або одночасне лікування препаратами, які спричиняють гіпонатріємію).

Крововиливи. При прийомі СІЗЗС можливі шкірні кровотечі, екхімоз і пурпура. СІЗЗС/СІЗЗСН можуть збільшити ризик виникнення післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»). Необхідно з обережністю призначати СІЗЗС пацієнтам, які лікуються одночасно пероральними антикоагулянтами, лікарськими засобами, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад атипові антипсихотичні засоби, фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні засоби, тиклопідин і дипіридамол), і

пацієнтам з відомою схильністю до кровотеч.

Електро-судомна терапія (ЕСТ). Клінічний досвід одночасного застосування СІЗЗС та ЕСТ обмежений, тому рекомендується обережність.

Серотоніновий синдром. Необхідна обережність при одночасному застосуванні есциталопраму із засобами серотонінергічної дії, наприклад з триптанами (включаючи суматриптан), опіоїдами (включаючи трамадол) і триптофаном.

Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у поодиноких випадках у хворих, які приймали СІЗЗС одночасно з серотонінергічними лікарськими засобами. Комбінація таких симптомів, як ажитація, тремор, міоклонус та гіпертермія може означати розвиток цього стану. У цьому випадку необхідно негайно припинити прийом СІЗЗС та серотонінергічного лікарського засобу і розпочати симптоматичне лікування.

Звіробій. Одночасне застосування СІЗЗС та рослинних препаратів, які містять звіробій *(Hypericum perforatum),* може призвести до підвищення частоти побічних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні лікування. Симптоми відміни при закінченні лікування, особливо раптовому, є поширеними (див. розділ «Побічні реакції»). У дослідженнях 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 кількох факторів, зокрема від тривалості та дози, поступовості зниження дози. Запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезію і відчуття удару струмом), розлади сну (зокрема безсоння та яскраві сновидіння), збудження або тривога, блювання та/або нудота, тремор, сплутаність свідомості, посилене потовиділення, головний біль, діарея, прискорене серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і розлади зору є найчастішими реакціями. Як правило, ці симптоми є легкими або середніми за тяжкістю, однак у деяких пацієнтів можуть бути тяжчими. Вони зазвичай виникають у перші декілька діб 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 бути більш тривалими (2-3 місяці або довше). У цьому випадку рекомендується припиняти 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. Через обмеження клінічного досвіду рекомендується обережність у разі застосування препарату пацієнтам з ішемічною хворобою серця.

Подовження інтервалу QT. Встановлено, що есциталопрам спричиняє дозозалежне подовження інтервалу QT. Про випадки подовження інтервалу QT та аритмію шлуночків, включаючи *torsade de pointes*, повідомлялось переважно у жінок, у пацієнтів з гіпокаліємією або з уже існуючим подовженням інтервалу QT, або з іншими захворюваннями серця. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з вираженою брадикардією, пацієнтам із нещодавно перенесеним гострим інфарктом міокарда чи з декомпенсованою серцевою недостатністю. Порушення балансу електролітів, такі як гіпокаліємія та гіпомагніємія, підвищують ризик розвитку злоякісних аритмій та повинні коригуватись перед початком

лікування есциталопрамом. У пацієнтів із захворюваннями серця зі стабільним перебігом перед початком лікування есциталопрамом слід провести ретельну оцінку показників ЕКГ. У разі проявів серцевої аритмії під час лікування есциталопрамом лікування слід відмінити та провести ЕКГ.

Закритокутова глаукома. СІЗЗС, у тому числі есциталопрам, можуть впливати на розмір зіниці, що призводить до мідріазу. Цей мідріатичний ефект потенційно може звузити кут ока, що призводить до підвищення внутрішньоочного тиску та закритокутової глаукоми, особливо у схильних до цього пацієнтів. Тому есциталопрам слід з обережністю застосовувати пацієнтам із закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

Медопрам® містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин. Одна таблетка Медопраму® містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто можна вважати, що цей препарат практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Клінічні дані щодо застосування есциталопраму при лікуванні вагітних обмежені.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Есциталопрам протипоказаний вагітним, за винятком випадків, коли після ретельного розгляду всіх ризиків і переваг була чітко доведена необхідність призначення препарату. Рекомендується ретельне обстеження новонароджених, матері яких приймали есциталопрам протягом періоду вагітності, особливо у III триместрі. Слід уникати раптової відміни препарату під час вагітності. У новонароджених, матері яких приймали СІЗЗС/СІЗЗСН на пізніх строках вагітності, можливе виникнення таких симптомів: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, коливання температури тіла, труднощі з грудним годуванням, блювання, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотія, гіперрефлексія, тремор, нервове збудження, дратівливість, апатія, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном. Ці симптоми можуть обумовлюватися або серотонінергічними ефектами, або бути симптомами відміни. У більшості випадків такі ускладнення виникають одразу або незабаром (до 24 годин) після пологів. Епідеміологічні дані показали, що застосування СІЗЗС в період вагітності може збільшити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (до 5 випадків на 1000 вагітних, за даними спостережень). У загальній популяції становить 1–2 випадки на 1000 вагітностей.

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

Фертильність. Дані досліджень на тваринах показали, що есциталопрам може впливати на якість сперми. Повідомлення про застосування деяких СІЗЗС людям показали, що вплив на якість сперми оборотний. Вплив на фертильність людини досі не спостерігався.

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

Загалом есциталопрам не впливає на інтелектуальний стан або психомоторні функції, але слід враховувати, що як психотропний лікарський засіб він може вплинути на прийняття 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.

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

Медопрам застосовують внутрішньо 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Великий депресивний епізод. Звичайно 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 ще мінімум 6 місяців для закріплення досягнутого ефекту.

Панічні розлади з агорафобією або без неї. Протягом першого тижня рекомендується початкова доза 5 мг на добу, перед тим, як збільшити до 10 мг на добу. Надалі дозу можна збільшити 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). Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу.

Зазвичай для полегшення симптомів необхідно 2-4 тижні терапії. Надалі, залежно від індивідуальної відповіді пацієнта, доза може бути знижена до 5 мг або збільшена до максимальної - 20 мг на добу. Соціальний тривожний розлад - це захворювання з хронічним перебігом, і для закріплення досягнутого ефекту рекомендовано продовжувати лікування протягом 12 тижнів. Доведено, що довготривале лікування протягом 6 місяців попереджує рецидив і може призначатися індивідуально, залежно від індивідуальної реакції хворих; слід регулярно перевіряти терапевтичну користь лікування.

Соціальний тривожний розлад - це чітко визначений діагностичний термін для позначення специфічного розладу, який не слід плутати з надмірною сором’язливістю. Медикаментозна терапія показана лише у тому разі, якщо цей розлад значно заважає професійній діяльності та соціальній активності. Ефективність такого лікування порівняно з когнітивно-поведінковою терапією не оцінювалося. Фармакотерапія повинна бути частиною загальної терапевтичної стратегії.

Генералізовані тривожні розлади. Зазвичай призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості доза може бути збільшена максимум до 20 мг на добу.

Довготривале лікування вивчалося принаймні 6 місяців у пацієнтів, які отримували дозу 20 мг на добу; слід регулярно оцінювати переваги лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Обсесивно-компульсивні розлади (ОКР). Звичайно початково призначають 10 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості доза може бути збільшена до 20 мг на добу. ОКР – хронічне захворювання, лікування має тривати достатній період для забезпечення повного зникнення симптомів, який може становити кілька місяців або навіть більше. Користь

лікування та дозу препарату необхідно оцінювати через регулярні проміжки часу.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років). Початкова доза становить 5 мг на добу. Залежно від індивідуальної чутливості та тяжкості депресії добова доза може бути збільшена до максимальної – 10 мг на добу. Ефективність есциталопраму при соціальному тривожному розладі не досліджувалася серед пацієнтів літнього віку.

Педіатрична популяція. Есциталопрам не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років) (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Пацієнтам із помірними та слабкими порушеннями функції нирок коригування дози не потрібне. З обережністю необхідно застосовувати препарат пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (Cl_{cr} <30 мл/хв).

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Рекомендована початкова доза протягом перших двох тижнів лікування становить 5 мг на добу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта доза може бути збільшена до 10 мг на добу. Пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано застосовувати препарат з обережністю і дуже обдумано титрувати його дозу.

Слабка активність CYP2C19. Для пацієнтів із відомою слабкою активністю ферменту 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.

Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні лікування. Слід уникати різкої відміни препарату. При припиненні лікування есциталопрамом дозу необхідно знижувати поступово протягом щонайменше 1–2 тижнів, щоб зменшити ризик появи симптомів відміни (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Якщо після зниження дози або відміни препарату з’являються неприйнятні симптоми, може бути зважена доцільність повернення до раніше призначеної дози препарату. Надалі лікар може продовжити зниження дози, але більш поступово.

*Діти. А*нтидепресанти не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (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 у дітей та підлітків, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Якщо з клінічних міркувань рішення про призначення все ж таки прийнято, необхідно забезпечити уважне спостереження за появою суїцидальних симптомів у пацієнта.

Діти. Медопрам® не слід застосовувати для лікування дітей (віком до 18 років).

Передозування.

Токсичність. Клінічні дані про передозування есциталопраму обмежені, у багатьох випадках наявне передозування супутніми препаратами. У більшості випадків спостерігалися легкі симптоми або безсимптомність передозування. Повідомлення про летальні наслідки передозування есциталопраму є винятковими, більшість із них включають одночасне передозування інших лікарських засобів. Дози есциталопраму 400–800 мг не спричиняли будь-яких тяжких симптомів.

Симптоми. Ознаки передозування есциталопраму проявляються головним чином симптомами з боку центральної нервової системи (від запаморочення, тремору та ажитації до рідких випадків серотонінового синдрому, судом і коми), травного тракту (нудота, блювання), серцево-судинної системи (гіпотензія, тахікардія, подовження інтервалу QT, аритмія) та порушенням балансу електролітів/рідини (гіпокаліємія, гіпонатріємія).

Лікування. Специфічного антидоту не існує. Слід підтримувати належне функціонування дихальної системи, забезпечити адекватну оксигенацію. Можливе застосування гастрального лаважу та активованого вугілля. Рекомендується моніторинг серцевих та життєво важливих функцій разом із симптоматичним підтримуючим лікуванням. У разі передозування рекомендується проводити моніторинг ЕКГ пацієнтам із застійною серцевою недостатністю/ брадіаритміями, пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, а також пацієнтам, які мають порушення метаболізму препарату, наприклад пацієнтам з печінковою недостатністю.

Побічні реакції.

Побічні реакції найчастіше спостерігаються протягом першого або другого тижня лікування та зазвичай їх частота й інтенсивність поступово зменшуються при подальшому лікуванні. Побічні реакції, відомі для препаратів класу СІЗЗС та есциталопраму, які спостерігались у ході плацебо-контрольованих досліджень та під час медичного застосування, подані за системами органів і частотою нижче. Частота визначається як: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

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

З боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції.

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

Розлади харчування та обміну речовин: часто – зниження або посилення апетиту, збільшення маси тіла; нечасто – зменшення маси тіла; частота невідома – гіпонатріємія, анорексія[1].

Психічні розлади: часто – тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія (у жінок); нечасто – скреготіння зубами під час сну, збудження, знервованість, панічні напади, сплутаність свідомості; рідко – агресія, деперсоналізація, галюцинації; частота невідома – суїцидальні думки та суїцидальна поведінка[2], манія.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор; нечасто – порушення смаку, порушення сну, непритомність; рідко – серотоніновий синдром; частота невідома – дискінезія, рухові розлади, судоми, психомоторна напруженість/акатизія[1].

З боку органів зору: нечасто – розширення зіниці, затуманення зору.

З боку органів слуху: нечасто – дзвін у вухах.

Серцеві розлади: нечасто – тахікардія; рідко – брадикардія; частота невідома – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, аритмія шлуночків, включаючи шлуночкову тахікардію

типу *torsade de pointes*.

Судинні розлади: частота невідома – ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи: часто – синусит, позіхання; нечасто – носова кровотеча.

З боку травної системи: дуже часто – нудота; часто – діарея, запор, блювання, сухість у роті; нечасто – шлунково-кишкові кровотечі (у тому числі ректальні).

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, висипання, облисіння, свербіж; частота невідома – набряки, синці.

З боку скелетно-м'язової системи: часто – артралгія, міалгія.

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

З боку репродуктивної системи та грудних залоз: часто – розлади еякуляції, імпотенція (у чоловіків); нечасто – метрорагія, менорагія (жінки); частота невідома – галакторея, пріапізм (чоловіки), післяпологові кровотечі[3].

Загальні розлади: часто – втома, пірексія; нечасто – набряк.

[1] Такі випадки відомі для засобів усього класу СІЗЗС.

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

[3] Про такі випадки повідомлялося для терапевтичного класу СІЗЗС або СІЗЗСН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Ефекти класу. 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, дотепер невідомий.

Симптоми відміни. Припинення прийому СІЗЗС/СІЗЗНС, 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 сни), 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 препарату слід обов'язково припиняти шляхом поступового зниження дози.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

2. Фармацевтіш Аналітіш Лабораторіум Дуівен Б.В./Farmaceutisch Analytisch Laboratorium Duiven B.V.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаіл Іраклеус 2, Ажиос Атанассіос, Лімассол, 4101, Кіпр/Agios Athanassios Industrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.

2. Діяграф 30, Дуівен, 6921 РЛ, Нідерланди/Dijkgraaf 30, Duiven, 6921 RL, Netherlands.