МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000866- 141113
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ОПРА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Опра

Международное непатентованное название: циталопрам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

Таблетка дозировкой 20 мг:

активное вещество: циталопрама гидробромид 24,99 мг, эквивалентно циталопрама основанию 20,00 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 132,55 мг, целлюлоза микрокристаллическая 17,885 мг, кремния диоксид коллоидный 0,625 мг, магния стеарат 3,95 мг;

плёночное покрытие: гипромеллоза 2,19 мг, титана диоксид (Е171) 0,88 мг, макрогол-6000 0,53 мг.

Таблетка дозировкой 40 мг:

активное вещество: циталопрама гидробромид 49,98 мг, эквивалентно циталопрама основанию 40,00 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 265,10 мг, целлюлоза микрокристаллическая 35,77 мг, кремния диоксид коллоидный 1,25 мг, магния стеарат 7,90 мг;

плёночное покрытие: гипромеллоза 4,38 мг, титана диоксид (Е171) 1,76 мг, макрогол-6000 1,06 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета с риской с двух сторон таблетки и боковыми рисками.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AB04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Циталопрам - высокоселективный ингибитор обратного захвата серотонина.

При длительном лечении устойчивости к ингибирующему эффекту циталопрама в отношении захвата серотонина не возникает.

Антидепрессивный эффект циталопрама, вероятно, связан со специфическим ингибированием захвата серотонина в нейронах головного мозга.

Циталопрам практически не оказывает влияния на нейрональный захват норадреналина, допамина и гамма-аминомасляной кислоты. Не имеет сродства или обладает слабым сродством к холинергическим, гистаминергическим, различным типам адренергических, серотонинергических и допаминергических рецепторов.

Циталопрам является бициклическим производным изобензофурана, который по химической структуре не относится к трициклическим и тетрациклическим антидепрессантам, а также к другим группам антидепрессантов. Основные метаболиты циталопрама являются селективными ингибиторами захвата серотонина, но их активность ниже по сравнению с циталопрамом, в целом они не вносят существенного вклада в антидепрессивный эффект циталопрама.

Фармакокинетика

Всасывание

Циталопрам быстро всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 4 (1-7) часа. Всасывание не зависит от приема пищи. Биодоступность циталопрама при приеме внутрь составляет около 80%.

Распределение

Кажущийся объем распределения составляет 12-17 л/кг. Связывание циталопрама и его метаболитов с белками плазмы крови - ниже 80%.

Метаболизм

Метаболизируется с образованием деметилциталопрама, дидеметилциталопрама, циталопрам-N-оксида и деаминированных производных пропионовой кислоты. Производные пропионовой кислоты фармакологически неактивны. Деметилциталопрам, дидеметилциталопрам, циталопрам-N-оксид являются селективными ингибиторами

захвата серотонина с меньшей фармакологической активностью по сравнению с циталопрамом.

Метаболизируется в основном с участием изофермента CYP2C19, также данный процесс протекает с некоторым участием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

Выведение

Период полувыведения препарата составляет 1.5 суток. Плазменный клиренс при пероральном приеме составляет около 0.4 л/мин.

Циталопрам преимущественно выводится печенью (85%) и частично почками (15%). В неизмененном виде через почки выводится 12-23% циталопрама. Печеночный клиренс составляет около 0.3 л/мин, почечный клиренс - 0.05-0.08 л/мин.

Равновесная концентрация достигается через 1-2 недели. Продемонстрирована линейная зависимость между равновесной концентрацией циталопрама и его принятой дозой. При приеме дозы 40 мг в день средняя концентрация циталопрама в плазме крови составляет приблизительно 300 нмоль/л. Не установлено связи между концентрацией циталопрама в плазме крови, величиной терапевтического ответа или интенсивностью побочных реакций.

Пациенты пожилого возраста

В результате замедленного метаболизма у пожилых пациентов наблюдаются более продолжительный период полувыведения и низкие величины клиренса.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушением функции печени циталопрам выводится медленнее. Период полувыведения циталопрама и его равновесные концентрации в плазме крови почти в два раза выше по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией печени.

Нарушения функции почек

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью циталопрам выводится медленнее, это не оказывает значительного влияния на фармакокинетику циталопрама. В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) недостаточен.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени
- Панические расстройства с агорафобией или без

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к циталопраму или к любому компоненту, входящему в состав препарата.
- Одновременный прием ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), в том числе селегилина, в суточной дозе, превышающей 10 мг/день.
- Циталопрам не следует принимать в течение 14 дней после прекращения приема необратимых ингибиторов МАО, а также в период после отмены обратимых МАО, который указан в их инструкции по медицинскому применению.
- Лечение ингибиторами МАО может быть начато не ранее, чем через 7 дней после прекращения приема циталопрама.
- Совместный прием линезолида в том случае, если нет условий для тщательного наблюдения за пациентом и контроля артериального давления.
- Циталопрам противопоказан пациентам с удлиненным интервалом QT или с синдромом врожденного удлинения интервала QT.
- Совместный прием препаратов, удлиняющих интервал QT.
- Совместный прием с пимозидом.
- Детский возраст (до 18 лет).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Нарушения функции печени и/или почек, недостаточная активность изофермента CYP2C19; гипомания, мания, депрессия с суицидальными идеями и попытками, сахарный диабет, тяжелая форма брадикардии, недавно перенесенный инфаркт миокарда, компенсированная сердечная недостаточность, нарушения водно-электролитного баланса, склонность к кровотечениям; одновременный прием с селегилином (доза $\leq$ 10 мг в день), серотонинергическими лекарственными средствами и препаратами лития, препаратами растительного происхождения на основе Зверобоя продырявленного, лекарственными средствами, влияющими на систему свертывания крови; препаратами, вызывающими гипокалиемию/гипомагниемию; нейролептиками, циметидином, ингибиторами CYP2C19, CYP2D6; электросудорожная терапия, наличие судорожных приступов в анамнезе, а также лекарственные средства, снижающие порог судорожной готовности; пожилой возраст; беременность и период грудного вскармливания.

ПРИМЕНЕИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Применение препарата Опра возможно во время беременности только в случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Следует тщательно наблюдать за новорожденным, если мать принимала препарат на поздних сроках беременности, в особенности в третьем триместре. Следует избегать резкого прекращения приема препарата во время беременности.

В случае приема матерью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина/норэпинефрина на поздних сроках беременности у новорожденного могут наблюдаться следующие симптомы: респираторный дистресс синдром, цианоз, апноэ, судороги, нестабильная температура тела, затруднение кормления, рвота, гипогликемия, артериальная гипертензия, снижение артериального давления, гиперрефлексия, тремор, дрожь, раздражительность, летаргия, беспрестанный плач, нарушения сна, в том числе сонливость. Эти симптомы могут наблюдаться как из-за развившегося серотонинергического синдрома, так и из-за синдрома «отмены».

В большинстве случаев осложнения начинаются сразу после родов (менее чем через 24 часа).

Эпидемиологические данные подтверждают, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в период беременности, особенно на поздних сроках, может повысить риск развития персистирующей легочной гипертензии у новорожденных.

Период грудного вскармливания

Циталопрам выделяется в грудное молоко. Установлено, что ребенок при вскармливании грудью будет получать около 5% дозы, принятой кормящей матерью, рассчитанной исходя из массы тела (мг/кг). Во время приема циталопрама в период кормления грудью у новорожденных не наблюдалось побочных реакций либо они протекали в легкой форме. Однако, имеющейся информации недостаточно для оценки возможного вреда для здоровья ребенка, в связи с чем в период грудного вскармливания препарат Опра рекомендуется применять с осторожностью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, один раз в сутки (утром или вечером), независимо от приема пищи, запивая жидкостью.

Депрессивные эпизоды

Рекомендованная суточная доза составляет 20 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и тяжести заболевания дозу можно увеличить до 40 мг в сутки. Максимальная суточная доза – 40 мг.

Эффект от лечения антидепрессантами не следует ожидать, по крайней мере, ранее двух недель после начала лечения, которое следует продолжать 4-6 недель до разрешения симптомов заболевания. Пациенты с повторяющейся униполярной депрессией могут нуждаться в продолжение поддерживающей терапии в течение длительного периода, чтобы избежать депрессивных эпизодов в дальнейшем.

Панические расстройства

Рекомендованная суточная доза в течение первой недели лечения составляет 10 мг один раз в сутки, после чего дозу увеличивают до 20 мг в сутки. В зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и тяжести заболевания дозу можно увеличить до 40 мг в сутки. Максимальная суточная доза – 40 мг.

Лечение панических расстройств длительное. Поддерживающий клинический эффект достигался в ходе длительного лечения (1 год). В случае наличия бессонницы или чувства сильного беспокойства в острый период заболевания рекомендуется дополнительная терапия седативными средствами. Если принято решение о прекращении лечения, дозу препарата необходимо снижать постепенно, для того чтобы минимизировать выраженные симптомы синдрома «отмены».

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пожилых пациентов рекомендуется снизить дозу в два раза (10-20 мг в сутки). Рекомендуемая максимальная суточная доза для пожилых пациентов – 20 мг.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Нет данных о лечении циталопрамом пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 10 мг. В зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и тяжести заболевания дозу можно увеличить до 20 мг в сутки. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени титровать дозу препарата следует с осторожностью.

Недостаточная активность изофермента CYP2C19

У пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 10 мг. В зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и тяжести заболевания дозу можно увеличить до 20 мг в сутки.

Синдром «отмены»

Следует избегать резкой отмены препарата. Для того, чтобы снизить вероятность появления реакций со стороны организма в результате развившегося синдрома «отмены», необходимо постепенно отменять прием препарата, понижая его дозу в течение 1-2 недель. Если в результате снижения дозы препарата или при его отмене развиваются плохо переносимые реакции синдрома «отмены», следует возобновить прием последней скорректированной дозы препарата, затем можно возобновить его постепенную отмену, понижая дозу уже с большими интервалами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, возникающие при приеме циталопрама, как правило, легкие и преходящие. Наиболее часто они возникают на первой или второй неделе лечения, затем обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии.

Выявлены следующие дозозависимые реакции: повышенное потоотделение, сухость во рту, бессонница, сонливость, диарея, тошнота и повышенная утомляемость.

Частота побочных реакций представлена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (нельзя установить по имеющимся данным).

Со стороны лимфатической и кровеносной системы: частота не известна – тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: частота не известна - реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции.

Со стороны эндокринной системы: частота не известна – неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны метаболизма и нарушения питания: часто – снижение аппетита, снижение массы тела; нечасто – повышение аппетита, увеличение массы тела; редко – гипонатриемия, частота не известна – гипокалиемия.

Нарушения со стороны психики: часто – ажитация, снижение либидо, тревога, нервозность, спутанность сознания, нарушения оргазма (женщины), нарушения сна;

нечасто – агрессия, деперсонализация, галлюцинации, мания; частота не известна – панические атаки, бруксизм, беспокойство, суицидальные мысли, суицидальное поведение[2].

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, бессонница, головная боль; часто – тремор, парестезии, головокружение, нарушение внимания; нечасто – обморок; редко – большие судорожные припадки, дискинезия, нарушения вкуса; частота не известна – судороги, серотониновый синдром, экстрапирамидные нарушения, акатизия, двигательные расстройства.

Со стороны органа зрения: нечасто – мидриаз (что может привести к развитию закрытоугольной глаукомы); частота неизвестна – нарушения зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – тиннит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – брадикардия, тахикардия; редко – геморрагии; частота не известна – удлинение интервала QT[1], желудочковая аритмия, включая аритмию по типу «пируэт», ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки и средостения: часто – зевота; частота неизвестна – носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – сухость во рту, тошнота; часто – диарея, рвота, запор; частота не известна – желудочно-кишечные кровотечения (включая ректальные кровотечения).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит; частота неизвестна – отклонения результатов лабораторных тестов функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – повышенное потоотделение; часто – зуд; нечасто – крапивница, алопеция, сыпь, пурпура, реакции фотосенсибилизации; частота не известна – экхимозы, ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия, артралгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – задержка мочи.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто - импотенция, нарушение эякуляции, неспособность к эякуляции; нечасто - меноррагии (женщины); частота неизвестна – метроррагия (женщины), приапизм (мужчины), галакторея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – апатия; нечасто – периферические отеки; редко – гипертермия.

[1] – Сообщения об удлинении интервала QT и желудочковой аритмии, в том числе аритмии по типу «пируэт», были получены в ходе постмаркетингового наблюдения за препаратами, содержащими циталопрам, в основном у пациентов женского пола с гипокалиемией или с факторами риска, предрасполагающими к развитию удлинения интервала QT, или с иными заболеваниями сердца.

[2] – Во время терапии циталопрамом или вскоре после прекращения его приема были получены сообщения о суицидальных мыслях и поведении.

Переломы костей

Эпидемиологические исследования, включающие преимущественно пациентов от 50 лет и старше, выявили повышенный риск переломов костей при приеме СИОЗС и трициклических антидепрессантов. Механизм данного действия не известен.

Синдром «отмены»

Прекращение терапии циталопрамом (особенно резкое) зачастую приводит к развитию синдрома «отмены». Как правило, сообщалось о головокружении, нарушении чувствительности (включая парестезию), нарушении сна (включая бессонницу и глубокий сон), ажитации или тревоге, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диареи, ощущении сильного сердцебиения, эмоциональной лабильности, раздражительности и нарушениях зрения. Обычно данные симптомы от легкой до средней степени тяжести, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и продолжительными, в связи с чем при прекращении лечения циталопрамом рекомендуется постепенно снижать дозу препарата (смотри разделы *Способ применения и дозы* и *Особые указания*).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: судороги, тахикардия, сонливость, удлинение интервала QT, кома, рвота, тремор, снижение артериального давления, остановка сердца, тошнота, серотониновый синдром, ажитация, брадикардия, головокружение, блокада ножки пучка Гиса, удлинение интервала QRS, артериальная гипертензия, мидриаз, аритмия по типу «пируэт», ступор, усиленное потоотделение, цианоз, гипервентиляция легких, гипертермия, предсердная и желудочковая аритмии.

Лечение: рекомендуется поддерживающая и симптоматическая терапия. Рекомендуется прием активированного угля, осмотических слабительных средств (таких как сульфонат натрия) и промывание желудка. Требуется контроль ЭКГ и жизненно важных функций организма.

В случае передозировки ЭКГ мониторинг прежде всего необходим пациентам с застойной сердечной недостаточностью/брадиаритмией, пациентам, принимающим совместно препараты, удлиняющие интервал QT, или пациентам с нарушением обмена веществ, например, нарушение функции печени

Специфический антидот отсутствует.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Фармакодинамическое взаимодействие

Сообщалось о развитии серотонинового синдрома при приеме циталопрама с моклобемидом и буспироном.

Противопоказанные комбинации

Ингибиторы МАО

Одновременный прием ингибиторов МАО и циталопрама может привести к развитию тяжелых побочных реакций, включая серотониновый синдром (смотри раздел *Противопоказания*).

Сообщалось о развитии серьезных побочных реакций иногда с летальным исходом в случае, если пациент принимал препарат группы СИОЗС в комбинации с ингибиторами МАО, в том числе необратимый ингибитор МАО селегилин и обратимый ингибитор МАО линезолид и моклобемид, а также у пациентов, которые недавно прекратили прием СИОЗС и начали прием ингибиторов МАО.

Некоторые случаи взаимодействия напоминали признаки серотонинового синдрома. Симптомы взаимодействия включают в себя следующие признаки: ажитацию, тремор, миоклонию и гипертермию.

Удлинение интервала QT

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования взаимодействия между циталопрамом и другими препаратами, увеличивающими интервал QT, не проводились. Нельзя исключать аддитивного эффекта при совместном их приеме. Поэтому совместный прием циталопрама противопоказан с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как антиаритмические препараты класса IA и III, антипсихотические средства (например, производные фентиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые препараты с антимикробным действием (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин (внутривенная лекарственная форма), пентамидин, препараты для лечения малярии, в особенности галофантрин), некоторые антигистаминные препараты (астемизол, мизоластин) и т.д.

Пимозид

Совместный прием пимозида в разовой дозе 2 мг пациентами, принимающими циталопрам по 40 мг/день в течение 11 дней, приводил к увеличению площади под кривой «концентрация-время» пимозида и увеличению его максимальной концентрации в плазме крови. Совместный прием пимозида и циталопрама приводит к увеличению интервала QTc приблизительно на 10 мсек. В виду наличия данного взаимодействия при приеме низких доз пимозида, совместный прием циталопрама и пимозида противопоказан.

Комбинации, требующие осторожности при применении

Селегилин (селективный ингибитор МАО-В)

Фармакокинетические/фармакодинамические исследования взаимодействия циталопрама при приеме в дозе 20 мг в день и селегилина в дозе 10 мг в день не выявили клинически значимого взаимодействия. Не рекомендуется одновременно принимать циталопрам и селегилин в дозе, превышающей 10 мг в сутки.

Серотонинергические лекарственные средства

Литий и триптофан

В ходе клинических исследований при совместном приеме циталопрама и лития не было обнаружено фармакодинамического взаимодействия. Однако были сообщения об усилении серотонинергических эффектов при приеме СИОЗС с литием или триптофаном, поэтому следует соблюдать осторожность при приеме данных лекарственных средств с циталопрамом. Следует регулярно контролировать уровень лития в плазме крови.

Совместное применение с серотонинергическими лекарственными средствами (например, трамадолом, суматриптаном) может привести к усилению эффектов серотонина.

До выяснения информации касательно совместного приема циталопрама и агонистов 5-НТ-рецепторов, таких как суматриптан и другие триптаны, не рекомендуется принимать эти препараты в комбинации.

Препараты растительного происхождения на основе Зверобоя продырявленного

Одновременный прием СИОЗС и препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к усилению побочных эффектов. Данное фармакокинетическое взаимодействие не изучено.

Антикоагулянты и другие лекарственные средства, влияющие на свертываемость крови

Циталопрам необходимо с осторожностью принимать пациентам, принимающим антикоагулянты и другие лекарственные средства, влияющие на свертываемость крови, такими как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацителсалициловая кислота, дипиридамол, тиклопидин или другие препараты (например, атипичные антипсихотики), повышающие риск развития геморрагий (смотри раздел *Особые указания*).

Алкоголь

Циталопрам не вступает с этанолом в фармакодинамическое или фармакокинетическое взаимодействие. Однако одновременное применение циталопрама и алкоголя не рекомендуется.

Препараты, вызывающие гипокалиемию/гипомагниемию

Следует соблюдать осторожность при совместном приеме с препаратами, провоцирующими развитие гипокалиемии/гипомагниемии, поскольку это может вызвать увеличение риска развития злокачественной аритмии.

Лекарственные средства, снижающие порог судорожной готовности

Препараты группы СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Требуется проявлять осторожность при одновременном назначении с другими лекарственными средствами, снижающими порог судорожной готовности (трициклическими антидепрессантами из группы СИОЗС, нейролептиками (производные бутирофенона, тиоксантена), мефлохином, бупропионом и трамадолом).

Нейролептики

Опыт применения циталопрама не выявил какого-либо клинически значимого взаимодействия с нейролептиками. Однако, как и при приеме других СИОЗС, нельзя исключать возможность фармакодинамического взаимодействия.

Фармакокинетические взаимодействия

Биотрансформация циталопрама до деметилциталопрама регулируется изоферментами CYP 2C19 (около 38%), CYP 3A4 (около 31%) и CYP 2D6 (около 31%) системы цитохрома P450. Тот факт, что циталопрам метаболизируется более чем одним изоферментом, означает маловероятное угнетение его биотрансформации и отсутствие возникновения фармакокинетического взаимодействия при применении с другими лекарственными средствами.

Влияние других средств на фармакокинетику циталопрама

Комбинация с кетоконазолом (мощный ингибитор CYP 3A4) не изменяет фармакокинетику циталопрама.

Исследование фармакокинетического взаимодействия лития и циталопрама не выявило фармакокинетических взаимодействий.

Циметидин

Циметидин (сильный ингибитор CYP 2D6, CYP 3A4 и CYP 1A2) приводит к умеренному повышению средней равновесной концентрации циталопрама. Рекомендуется с осторожностью принимать циталопрам одновременно с циметидином. Может быть оправдано снижение дозы циталопрама.

Одновременный прием эсциталопрама (активный энантиомер циталопрама) с омепразолом в дозе 30 мг 1 раз в день (ингибитор CYP2C19) приводит к умеренному

(приблизительно на 50%) увеличению концентрации эсциталопрама в плазме крови. Таким образом, следует соблюдать осторожность при совместном приеме с ингибиторами CYP2C19 (например, омепразолом, эзомепразолом, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) или циметидином. Может быть оправдано снижение дозы циталопрама.

Метопролол

Эсциталопрам (активный энантиомер циталопрама) является ингибитором изофермента CYP2D6. Необходимо проявлять осторожность при одновременном назначении циталопрама и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью этого изофермента и имеющих малый терапевтический индекс, например, флекаинида, пропафенона и метопролола (в случаях применения при сердечной недостаточности) или медицинских препаратов, в основном метаболизирующихся посредством CYP2D6 и действующих на ЦНС, например, антидепрессантов - дезипрамина, кломипрамина, нортриптилина, или антипсихотических средств - рисперидона, тиоридазина, галоперидола. В этих случаях может потребоваться коррекция дозы.

При совместном приеме с метопрололом приводит к увеличению концентрации в крови последнего, но это не значительно влияет на эффект метопролола на артериальное давление и сердечный ритм.

Влияние циталопрама на другие лекарственные средства

Комбинация циталопрама с метопрололом приводит к повышению концентрации метопролола в 2 раза, но к статистически незначительному усилению действия метопролола на уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений у здоровых добровольцев.

Циталопрам и деметилциталопрам незначительно ингибируют изоферменты CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A4, слабо ингибируют изоферменты CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 по сравнению с другими СИОЗС, которые считаются сильными ингибиторами этих изоферментов.

Левомепромазин, дигоксин, карбамазепин

Не было взаимодействий, которые были бы клинически значимы, при приеме циталопрама с субстратами изофермента CYP1A2 (клозапин и теофиллин), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 (спартеин, имипрамин, амитриптилин, рисперидон) и CYP 3A4 (варфарин, карбамазепин, его метаболит – карбамазепина эпоксид, и триазолам).

Не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия между циталопрамом и левомепромазином или дигоксином, что указывает на отсутствие индуцирования или ингибирования Р-гликопротеина.

Дезипрамин, имипрамин

В фармакокинетических исследованиях не было отмечено влияния на концентрацию циталопрама и имипрамина в плазме крови, хотя концентрация его первичного метаболита (дезипрамина) повышалась. При приеме дезипрамина в комбинации с циталопрамом наблюдается повышение концентрации дезипрамина в плазме крови, в результате чего может потребоваться снижение дозы последнего.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение у детей и подростков до 18 лет

Антидепрессанты не следует принимать детям и подросткам до 18 лет. В ряде случаев в ходе клинических исследований при лечении антидепрессантами у детей и подростков по сравнению с плацебо отмечалось повышение риска развития суицидального поведения (суицидальных мыслей и попыток к суициду), а также наблюдалась враждебность по отношению к окружающим (с преобладанием агрессии, высокой раздражительности). Если все-таки принято решение о назначении препарата, за пациентом следует установить тщательное наблюдение для отслеживания суицидальных проявлений.

Также стоит отметить, что отсутствуют данные о безопасности применения препарата в отношении влияния на рост, физическое, умственное и психическое развитие при длительном его применении у детей и подростков.

Парадоксальная тревога

В начале лечения антидепрессантами у некоторых пациентов с паническими расстройствами может наблюдаться усиление симптомов тревоги. Эта парадоксальная реакция, как правило, проходит в течение первых двух недель лечения. Для предупреждения развития анксиогенного эффекта рекомендуется начинать лечение с низких доз препарата.

Гипонатриемия

При приеме СИОЗС отмечались случаи развития гипонатриемии, которая возможно обусловлена неадекватной секрецией антидиуретического гормона. Данная побочная реакция обратима после прекращения лечения. Особенно повышен риск развития гипонатриемии у пожилых пациентов женского пола.

Суицидальные попытки/суицидальные мысли или ухудшение клинических симптомов

Риск совершения самоубийства свойственен депрессии, и он может сохраняться до наступления состояния стойкой ремиссии. Поскольку улучшение состояния пациента может быть не достигнуто в течение первых недель лечения и дольше, необходимо тщательное наблюдение за пациентами до наступления улучшения состояния. Есть общий клинический опыт касательно увеличения риска суицида на ранних стадиях восстановительного периода в ходе проводимого лечения.

Этим же рекомендациям следует придерживаться в ходе лечения иных психических расстройств, отличных от депрессии, поскольку они также могут сопровождаться суицидальными проявлениями, в том числе данные заболевания могут сопровождаться и депрессией.

Пациенты с суицидальными проявлениями в анамнезе, а также пациенты, отчетливо высказывающие суицидальные мысли перед началом терапии, относятся к группе повышенного риска появления суицидальных намерений и суицидальных попыток, поэтому за ними необходимо тщательно наблюдать в процессе лечения.

Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований при лечении антидепрессантами выявил повышение риска развития суицидальных мыслей и поведения у взрослых пациентов моложе 25 лет по сравнению с плацебо.

Следует тщательно наблюдать за пациентами, прежде всего за входящими в группу риска, особенно в начале курса лечения и при смене дозы препарата. Пациентов, персонал и родственников, ухаживающий за больными, следует предупредить о необходимости отслеживать ухудшение клинической картины заболевания, суицидальные попытки и мысли, а также необычные изменения в поведении пациента. При выявлении вышеперечисленных отклонений следует незамедлительно сообщить об этом лечащему врачу.

Акатизия/психомоторное возбуждение

При приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина/норэпинефрина может развиться акатизия, характеризующаяся возникновением неприятного чувства внутреннего двигательного беспокойства или внутренней потребности совершать движения, часто сопровождающейся неспособностью продолжительное время сидеть или стоять без движения спокойно. Это явление, как правило, возникает в первые несколько недель лечения. Не следует увеличивать дозу препарата пациентам, у которых развились данные симптомы.

Мания

У пациентов с маниакально-депрессивным заболеванием может возникнуть смена фазы с депрессивной на маниакальную. При развитии маниакального состояния препарат следует отменить.

Судороги

Прием антидепрессантов увеличивает риск развития судорог. Циталопрам следует отменить у пациентов с судорожными приступами. Следует избегать приема циталопрама у пациентов с нестабильной эпилепсией. Следует тщательно наблюдать за пациентами с контролируемой эпилепсией, при повышении частоты судорожных приступов прием препарата следует прекратить.

Сахарный диабет

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, прием препаратов группы СИОЗС может влиять на уровень глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических средств.

Серотониновый синдром

При лечении препаратами группы СИОЗС в редких случаях сообщалось о развитии серотонинового синдрома. Клинические проявления синдрома включают в себя ажитацию, тремор, миоклонию, гипертермию. В таких случаях циталопрам следует немедленно отменить и начать симптоматическое лечение.

Геморрагии

При приеме препаратов группы СИОЗС были сообщения об удлинении времени кровотечения и развитии подкожных кровоизлияний (экхимозов), кровоизлияний в слизистые оболочки, органы малого таза, желудочных кровотечениях. Необходимо с осторожностью применять циталопрам у больных со склонностью к кровотечениям, а также принимающих непрямые антикоагулянты и другие препараты, влияющие на свертываемость крови, а также пациентам с кровотечениями в анамнезе (смотри раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*).

Электросудорожная терапия

Клинический опыт применения препаратов группы СИОЗС и электросудорожной терапии ограничен, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при совмещении данных методов лечения.

Синдром «отмены»

У пациентов, особенно после резкой отмены, после прекращения лечения препаратами группы СИОЗС часто наблюдается синдром «отмены».

Риск развития синдрома «отмены» может зависеть от различных факторов, включая длительность терапии, дозу препарата и величину снижения дозы. Как правило, сообщалось о головокружении, расстройстве чувствительности (включая парестезию), нарушении сна (включая бессонницу и глубокий сон), ажитации или тревоге, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диареи, ощущении сильного сердцебиения, эмоциональной лабильности, раздражительности и нарушениях зрения. Как правило, данные симптомы от легкой до средней степени тяжести, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми.

Симптомы синдрома «отмены» обычно возникают в первые дни отмены препарата, о них сообщалось очень редко, когда пациент пропускал прием препарата по неосторожности.

В основном эти симптомы проходят самостоятельно в течение двух недель, хотя у некоторых пациентов они могут наблюдаться в течение 2-3 месяцев и более. Циталопрам рекомендуется отменять постепенно в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от самочувствия пациента (смотри раздел *Способ применения и дозы*).

Психоз

Лечение пациентов с психозами, сопряженными с депрессивными эпизодами, может усилить психотические симптомы.

Удлинение интервала QT

Было выявлено, что циталопрам вызывает дозозависимое увеличение интервала QT. Случаи удлинения интервала QT и желудочковой аритмии, в том числе аритмии по типу «пируэт», сообщались в основном у пациентов женского пола с гипокалиемией или с наличием факторов, влияющих на удлинения интервала QT или при наличии других заболеваний сердца.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелой формой брадикардии или у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда или компенсированной сердечной недостаточностью.

Нарушения водно-электролитного баланса, такие как гипокалиемия и гипомагниемия повышают риск развития злокачественной аритмии. Данные состояния должны быть скорректированы перед началом лечения циталопрамом.

У пациентов со стабильными заболеваниями сердца перед началом лечения необходимо провести анализ ЭКГ.

В случае возникновения признаков аритмии, возникших в ходе лечения циталопрамом, следует прекратить его прием и провести анализ ЭКГ.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе циталопрам, могут оказывать влияние на размер зрачка глаза, что может приводить к мидриазу. Эффект мидриаза обуславливает сужение угла зрения, что является результатом повышения внутриглазного давления и развития закрытоугольной глаукомы, особенно у пациентов имеющих предрасположенность к данному заболеванию. В связи с этим циталопрам должен применяться с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или закрытоуольной глаукомой в анамнезе.

Фертильность мужчин

Исследования на животных показали, что циталопрам может влиять на качество спермы. Извещения о влиянии на качество спермы у мужчин при приеме препаратов группы СИОЗС показали, что влияние на качество спермы обратимо.

Воздействие циталопрама на фертильность человека на данный момент не отмечалось.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Циталопрам оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны принимать во внимание возможные нарушения и воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг, 40 мг.

10 таблеток в блистер. По 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 10, 30, 60 блистеров вместе с инструкциями по применению в картонную коробку (для стационаров).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

4 года. Не применять по истечению срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

***ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

«АКТАВИС ГРУПП ПТС ехф», Исландия,

Произведено

1. АО «АКТАВИС», Рейкьявикурвегур 76-78, 220, Хафнарфьердур, Исландия

или

2. «МЕДА Мануфакчуринг ГмбХ», Нойратер Ринг 1, 51063 Кёльн, Германия

или

3. ЗАО «ЗиО-Здоровье», 142103, Россия, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2.

****УПАКОВЩИК**

ЗАО „ЗиО-Здоровье"

142103, Россия, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2.

Тел./факс: +7(495) 642-05-42, +7(495) 642-05-43

*****Претензии потребителей направлять по адресу:**

ООО „Актавис"

127018, г. Москва, ул. Сущевский вал, д. 18

Тел.: (495) 644-44-14, факс: (495) 644-44-24

* В данном разделе указывают название одного из производителей, его адрес, телефон и факс.

** В случае упаковки препарата на предприятии ЗАО „ЗиО-Здоровье" дополнительно указывают название компании упаковщика, её адрес, телефон и факс.

*** В случае упаковки препарата, а также при его производстве по полному циклу на предприятии ЗАО „ЗиО-Здоровье" дополнительно указывают название компании, её адрес, телефон и факс.

Медицинский директор
ООО «Актавис» Вильчинская М.Ю.