

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Циталопрам-АЛСИ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Циталопрам-АЛСИ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Циталопрам-АЛСИ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циталопрам.

Циталопрам-АЛСИ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 12,50 мг циталопрама гидробромида в пересчете на циталопрам 10,00 мг.

Циталопрам-АЛСИ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25,00 мг циталопрама гидробромида в пересчете на циталопрам 20,00 мг.

Циталопрам-АЛСИ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50,00 мг циталопрама гидробромида в пересчете на циталопрам 40,00 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

На поперечном разрезе – внутренний слой белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Циталопрам-АЛСИ показан к применению у взрослых от 18 лет для лечения:

- депрессивных эпизодов средней и тяжелой степени и предотвращение их рецидивов;
- панических расстройств с/без агорафобии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессивные расстройства

Препарат Циталопрам-АЛСИ назначают один раз в сутки 20 мг. В зависимости от индивидуальной ответной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 40 мг в сутки.

Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2–4 недели после начала лечения. Терапия антидепрессантами носит симптоматический характер и должна продолжаться в течение достаточного периода времени, обычно не менее 6 месяцев после полного устранения симптомов депрессии во избежание развития рецидивов. У пациентов с рекуррентной (униполярной) депрессией необходимая поддерживающая терапия может продолжаться в течение нескольких лет для предотвращения развития новых эпизодов.

Паническое расстройство с/без агорафобии

В течение первой недели лечения рекомендуемая однократная доза составляет 10 мг в сутки, затем доза повышается до 20 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной ответной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 40 мг в сутки.

При лечении панического расстройства максимальный терапевтический эффект циталопрама достигается примерно через 3 месяца после начала лечения и сохраняется при продолжении терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Суточную дозу для пожилых пациентов следует уменьшить до половины рекомендуемой дозы, то есть до 10–20 мг. Рекомендуемая максимальная доза для пожилых пациентов составляет 20 мг в сутки.

Дети и подростки (до 18 лет)

Препарат Циталопрам-АЛСИ не следует применять у детей и подростков младше 18 лет (см. раздел 4.4.). Кроме того, нет достаточного объема данных долгосрочных исследований по безопасности применения препарата у детей и подростков, касающихся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития.

Пациенты с нарушением функции почек

При легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции доз не требуется. Пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) следует применять препарат Циталопрам-АЛСИ с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

При легкой и умеренной печеночной недостаточности рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 10 мг в сутки.

В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки. Пациентам с выраженной печеночной недостаточностью необходимо применять препарат с осторожностью, требуется тщательное титрование дозы.

Сниженная активность изофермента CYP2C19

Для пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 10 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг в сутки.

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки, независимо от приема пищи.

Таблетки нельзя делить пополам.

Прекращение лечения

Следует избегать резкого прекращения лечения. При прекращении терапии препаратом Циталопрам-АЛСИ доза должна постепенно снижаться в течение минимум 1–2 недель для того, чтобы избежать возникновения реакций «отмены». Если при уменьшении дозы или прекращении лечения препаратом Циталопрам-АЛСИ возникают непереносимые симптомы, возможен возврат к предыдущей дозе или возобновление приема препарата. Впоследствии снижение дозы может быть продолжено, но более постепенно.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к циталопраму и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (в том числе селегилином в дозе выше 10 мг в сутки). Интервал времени между окончанием приема необратимых ингибиторов МАО и началом приема циталопрама должен составлять не менее 14 дней. В случае применения обратимых ингибиторов МАО-А длительность перерыва определяется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению этих препаратов. Лечение ингибиторами МАО может быть начато не ранее, чем через 7 дней после прекращения приема циталопрама.
- Одновременный прием с линезолидом, в случае если невозможно осуществлять тщательное наблюдение за пациентом и мониторинг артериального давления.
- Одновременный прием с пимозидом.
- Установленное удлинение интервала QT или врожденный удлиненный интервал QT.
- Одновременный прием с препаратами, удлиняющими интервал QT.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не

подтверждены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Удлинение интервала QT в анамнезе; желудочковая аритмия, включая по типу «пируэт» (torsade de pointes); значительная брадикардия; недавно перенесенный острый инфаркт миокарда; декомпенсированная сердечная недостаточность; гипокалиемия и/или гипомagneмизация (электролитные нарушения должны быть скорректированы до начала лечения циталопрамом); выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность (рекомендуется тщательный подбор дозы); выраженное суицидальное поведение (требуется тщательное наблюдение за пациентами до наступления улучшения состояния через несколько недель после начала лечения); сахарный диабет (может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов); склонность к кровотечениям (особенно при одновременном применении с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов или препаратами, которые могут повысить риск возникновения кровотечений); закрытоугольная глаукома или глаукома в анамнезе; одновременный прием с ингибитором МАО-В селегилином, серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; циметидином (повышение равновесной концентрации циталопрама), метопрололом (повышение концентрации метопролола), литием и триптофаном (усиление действия), лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (усиление побочных эффектов); пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови (повышение риска возникновения кровотечений); этанолом; электросудорожная терапия; прием пациентами со слабой активностью изофермента CYP2C19 (необходимо снизить начальную дозу); пожилой возраст старше 65 лет (необходимо снижение дозы); беременность, период грудного вскармливания.

Более детальная информация об указаниях и мерах предосторожности указана в разделах 4.5. и 4.6.

При применении препаратов, принадлежащих к терапевтической группе СИОЗС, включая циталопрам, следует учитывать следующее

Парадоксальная тревога

У некоторых пациентов с паническим расстройством в начале терапии антидепрессантами может наблюдаться усиление тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно ослабевает в течение первых двух недель после начала лечения. Чтобы снизить вероятность

возникновения анксиогенного действия рекомендуется использовать низкие начальные дозы.

Гипонатриемия

При применении СИОЗС сообщалось о редких случаях развития гипонатриемии, возникающей, по-видимому, вследствие неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ). Данная реакция была в целом обратима в случае прекращения лечения препаратом. Риск возникновения был выше у пожилых женщин.

Суицид / суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения самоповреждений и суицида (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до наступления стабильной ремиссии. Так как в течение первых нескольких недель лечения или даже большего промежутка времени улучшение может не отмечаться, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления такого улучшения. Клинический опыт свидетельствует, что риск самоубийства повышается на ранних этапах выздоровления.

Другие психические состояния, для лечения которых назначают циталопрам, могут также быть связаны с повышенным риском возникновения суицидальных явлений. Кроме того, эти состояния могут являться сопутствующей патологией по отношению к депрессивному расстройству. При лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать те же самые предосторожности, что и при лечении пациентов с депрессивным расстройством.

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальные явления, или пациенты со значимым уровнем размышления на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску возникновения суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо. Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью суицидального риска должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы. Пациенты (и лица, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и немедленно обращаться за медицинской консультацией при появлении этих симптомов.

Акатизия / психомоторное беспокойство

Прием препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН связывается с развитием акатизии, характеризующейся чувством субъективно неприятного или невыносимого двигательного беспокойства, неусидчивости и необходимости двигаться. Часто пациенты в таком состоянии не могут спокойно сидеть или стоять. Чаще всего это состояние возникает в течение первых недель лечения. У пациентов с такими симптомами повышение дозы может вызвать резкое ухудшение состояния.

Мания

У пациентов с биполярным аффективным расстройством возможно развитие маниакальной фазы. При развитии маниакального состояния прием циталопрама следует прекратить.

Судорожные припадки

При приеме антидепрессантов существует риск возникновения судорожных припадков. У любого пациента в случае возникновения судорожного припадка циталопрам следует отменить. Циталопрам не следует применять у пациентов с нестабильной эпилепсией; при контролируемых припадках необходимо тщательное наблюдение. В случае увеличения частоты припадков циталопрам следует отменить.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом применение СИОЗС может изменить концентрацию глюкозы в крови. В этом случае может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов.

Серотониновый синдром

В редких случаях при приеме СИОЗС сообщалось о развитии серотонинового синдрома. На развитие этого состояния может указывать комбинация таких симптомов, как агитация, миоклонус и гипертермия. При возникновении таких явлений циталопрам следует немедленно отменить и начать симптоматическое лечение.

Серотонинергические препараты

Циталопрам не следует применять совместно с препаратами, обладающими серотонинергическим действием, такими как триптаны (включая суматриптан и окситриптан), опиоиды (включая трамадол) и триптофан.

Кровотечение

При приеме СИОЗС были отмечены случаи развития кожных кровоизлияний, таких как экхимоз, гинекологических, желудочно-кишечных кровотечений и других геморрагических осложнений со стороны кожных покровов или слизистых оболочек. Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6. и 4.8.). Следует соблюдать осторожность при

одновременном применении СИОЗС и препаратов, влияющих на тромбоцитарную функцию, или препаратов, которые могут повысить риск возникновения кровотечений, а также при лечении пациентов с геморрагическими расстройствами в анамнезе.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Поскольку клинический опыт одновременного применения СИОЗС и электросудорожной терапии (ЭСТ) ограничен, при одновременном применении циталопрама и ЭСТ следует соблюдать осторожность.

Зверобой продырявленный

Не следует одновременно применять циталопрам и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), так как это может повысить риск возникновения нежелательных реакций (см. раздел 4.5.).

Психоз

Лечение психотических пациентов с депрессивным эпизодом может усилить проявления психотических симптомов.

Симптомы отмены при прекращении терапии СИОЗС

Симптомы отмены возникают достаточно часто, особенно при резком прекращении терапии.

Вероятность возникновения симптомов отмены может зависеть от ряда факторов, включая продолжительность лечения, дозу препарата и темп ее снижения.

Наиболее часто сообщалось о развитии следующих проявлений: головокружение, расстройства чувствительности (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), жажда или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, спутанность сознания, потливость, головная боль, диарея, учащенное сердцебиение, эмоциональная лабильность, раздражительность и нарушения зрения. Обычно эти проявления бывают легкой или средней степени тяжести, однако у некоторых пациентов они могут носить тяжелый характер.

Обычно такие проявления развиваются в течение первых дней после отмены препарата, однако имеются отдельные сообщения о развитии подобных состояний у пациентов, которые случайно пропустили прием очередной дозы.

В большинстве случаев эти осложнения купируются в течение 2 недель, хотя у отдельных пациентов симптоматика может сохраняться в течение 2–3 месяцев или дольше, поэтому перед окончанием курса приема циталопрама рекомендуется постепенно снижать дозу препарата в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев, в зависимости от состояния пациента (см. раздел 4.2.).

Удлинение интервала QT

Было обнаружено, что циталопрам вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и желудочковых аритмий, включая «пируэт» (torsade de pointes), преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией или предсуществующим удлинением интервала QT или другими сердечными заболеваниями.

Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов со значимой брадикардией, у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, или с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия и гипомagneмизация, повышают риск возникновения злокачественных аритмий и поэтому должны быть скорректированы до начала терапии циталопрамом.

У пациентов с компенсированными заболеваниями сердца перед началом лечения необходимо провести исследование ЭКГ.

В случае возникновения каких-либо признаков сердечных аритмий на фоне лечения циталопрамом, последний необходимо отменить и провести исследование ЭКГ.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе циталопрам, могут влиять на размер зрачков, вызывая мидриаз. Данный мидриатический эффект потенциально может привести к сужению угла обзора, что приводит к повышенному внутриглазному давлению и развитию глаукомы, особенно у предрасположенных пациентов, поэтому циталопрам следует с осторожностью применять у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с наличием глаукомы в анамнезе.

Дети

Применение у детей и подростков младше 18 лет

Антидепрессанты не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет. В ходе клинических исследований среди детей и подростков, принимавших антидепрессанты, случаи суицидального поведения (попыток суицида и суицидальных мыслей) и враждебности (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и гнева) встречались чаще, чем в группе плацебо.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Были описаны случаи развития серотонинового синдрома при совместном применении циталопрама с моклобемидом и буспироном.

Противопоказанные комбинации

Ингибиторы МАО

Одновременное применение циталопрама и ингибиторов МАО может привести к серьезным нежелательным последствиям, включая серотониновый синдром.

Были описаны случаи серьезных и иногда летальных реакций у пациентов, одновременно получающих СИОЗС и ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО), включая необратимый ИМАО селегилин и обратимые ИМАО линезолид и моклобемид, а также у пациентов, недавно прекративших прием СИОЗС и начавших прием ИМАО.

В некоторых из представленных случаев отмечались признаки, напоминающие серотониновый синдром.

Симптомы взаимодействия циталопрама с ИМАО включали: гипертермию, ригидность, миоклонус, вегетативную нестабильность с быстрыми колебаниями показателей жизненно-важных функций, изменения психического статуса, которые включали спутанность сознания, раздражительность и чрезмерную ажитацию, прогрессировавшую в делирий и кому.

Пимозид

В исследовании однократный прием пимозида в дозе 2 мг испытуемыми, принимающими рацемическую форму циталопрама в дозе 40 мг/сутки в течение 11 дней, приводил к повышению значений AUC (площадь под кривой) и C_{max} (максимальная концентрация) пимозида, хотя и не всегда. Совместное применение пимозида и циталопрама приводило к среднему удлинению интервала QTc примерно на 10 мсек. Учитывая развитие взаимодействия при низкой дозе пимозида, одновременный прием циталопрама и пимозида противопоказан.

Комбинации, требующие осторожности

Селегилин (селективный ингибитор МАО-B)

Исследования фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении циталопрама (20 мг в сутки) и селегилина (10 мг в сутки) (доза селективная в отношении МАО-B) не выявили никаких клинически значимых взаимодействий. Одновременное применение циталопрама и селегилина (в дозе, превышающей 10 мг в сутки) не рекомендуется (см раздел 4.3.).

Серотонинергические препараты

Литий и триптофан

В клинических исследованиях одновременного применения лития и циталопрама не было выявлено никаких фармакодинамических взаимодействий. Однако сообщалось об усилении действия при одновременном назначении СИОЗС с литием или триптофаном, поэтому использование подобных сочетаний должно проводиться с осторожностью.

Мониторинг уровня лития в крови осуществляется в обычном режиме.

Совместное применение с такими серотонинергическими препаратами, например, опиоидами (включая трамадол) и триптанами (включая суматриптан и окситриптан), может привести к усилению серотонинергических эффектов. Пока не будет точных данных о возможном взаимодействии, сочетание циталопрама с агонистами 5-НТ рецепторов, такими как суматриптан и другие триптаны, не рекомендуется.

Зверобой продырявленный

Динамическое взаимодействие СИОЗС с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может приводить к увеличению частоты побочных реакций. Фармакокинетическое взаимодействие не изучалось.

Антикоагулянты и средства, влияющие на свертываемость крови

Необходимо соблюдать осторожность при назначении циталопрама пациентам, получающим лечение антикоагулянтами, препаратами, воздействующими на функции тромбоцитов, такими, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота, дипиридамол и тиклопидин, или другими препаратами (например, атипичными антипсихотиками, фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами), которые могут повысить риск возникновения кровотечений.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Данные клинических исследований, демонстрирующие риски или преимущества одновременного применения ЭСТ и циталопрама, отсутствуют.

Алкоголь

Не было обнаружено никаких фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий между циталопрамом и алкоголем. Тем не менее, совместный прием циталопрама и алкоголя не рекомендован.

Препараты, снижающие порог судорожной готовности

СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении с другими препаратами способными снижать порог судорожной готовности (например, антидепрессанты [трициклические, СИОЗС], нейролептики [фенотиазины, тioxантены и бутирофеноны], мефлохин, бупропион и трамадол).

Препараты, удлиняющие интервал QT

Исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий между циталопрамом и другими препаратами, удлиняющими интервал QT, не проводилось. Нельзя исключать аддитивность эффектов циталопрама и этих лекарственных препаратов, поэтому совместное назначение циталопрама и препаратов, удлиняющих интервал QT,

таких как антиаритмики классов IA и III, антипсихотики (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые противомикробные средства (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин в/в, пентамидин, противомалярийные средства, в особенности галофантрин), некоторые антигистаминные средства (астемизол, мизоластин) и т.д. может осуществляться лишь после тщательной клинической оценки допустимости такого сочетания.

Фармакокинетические взаимодействия

Биотрансформация циталопрама до деметилциталопрама опосредуется изоферментами системы цитохрома P450 CYP2C19 (около 38%), CYP3A4 (около 31%) и CYP2D6 (около 31%). Факт того, что циталопрам метаболизируется более чем одним изоферментом, говорит о том, что торможение его биотрансформации маловероятно, так как степень ингибирования одного из ферментов может быть компенсирована другими, поэтому одновременное назначение циталопрама с другими лекарственными средствами имеет очень низкую вероятность фармакокинетических взаимодействий.

Пища

Не сообщалось о том, что прием пищи влияет на абсорбцию и другие фармакокинетические свойства циталопрама.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику циталопрама

При совместном применении кетоконазол (сильный ингибитор изофермента CYP3A4) не изменял фармакокинетику циталопрама.

Фармакокинетические исследования взаимодействия лития и циталопрама не выявили никаких взаимодействий.

Циметидин (сильный ингибитор изоферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2) вызывал умеренное повышение уровня равновесной концентрации циталопрама.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении циталопрама в сочетании с циметидином. Может потребоваться коррекция дозы.

Влияние циталопрама на фармакокинетику других лекарственных средств

Исследования фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия циталопрама и метопролола (субстрата изофермента CYP2D6) показали 2-кратное увеличение концентрации метопролола, но статистически значимого увеличения действия метопролола на артериальное давление и сердечный ритм у здоровых добровольцев не отмечено. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении метопролола и циталопрама. Может потребоваться коррекция дозы.

Циталопрам и деметилциталопрам являются незначительными ингибиторами изоферментов CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A4 и лишь слабыми ингибиторами CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 по сравнению с другими СИОЗС, считающимися значительными ингибиторами.

Левомепромазин, дигоксин, карбамазепин

Никаких изменений или только очень небольшие клинически значимые изменения наблюдались при одновременном применении циталопрама с субстратами CYP1A2 (клозапин и теофиллин), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 (спартеин, имипрамин, амитриптилин, рисперидон) и CYP3A4 (варфарин, карбамазепин (и его метаболит карбамазепин-эпоксид) и триазолам).

Никакого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось между циталопрамом и левомепромазином или дигоксином (что свидетельствует о том, что циталопрам не индуцирует и не ингибирует Р-гликопротеин).

Дезипрамин, имипрамин

В фармакокинетических исследованиях не было обнаружено изменений уровня ни циталопрама, ни имипрамина, хотя уровень дезипрамина, главного метаболита имипрамина, был повышен. При одновременном применении циталопрама и дезипрамина уровень последнего в плазме крови был повышен. Может потребоваться снижение дозы дезипрамина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опубликованные данные по беременным женщинам (более 2500 завершенных случаев) не показали формирования каких-либо мальформаций и фето-/неонатальной токсичности под воздействием циталопрама. Тем не менее, циталопрам не должен использоваться во время беременности без крайней необходимости и тщательной оценки потенциальных рисков и пользы.

Если применение циталопрама продолжается на поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре, новорожденные должны находиться под наблюдением. Следует избегать резкой отмены препарата во время беременности.

В случае приема матерью СИОЗС/СИОЗСН на поздних сроках беременности у новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры тела, затруднения при кормлении, рвота, гипогликемия, мышечная гипертония, мышечная гипотония, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, летаргия, постоянный плач, сонливость и беспокойный сон. Данные

симптомы могут возникать вследствие развития синдрома «отмены» или серотонинергического действия. В большинстве случаев осложнения развиваются непосредственно после или вскоре (<24 часов) после родов.

Эпидемиологические данные позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может увеличивать риск развития устойчивой легочной гипертензии у новорожденных. Наблюдаемый риск составил приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции риск возникновения этого расстройства составляет 1–2 случая на 1000 беременностей.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Лактация

Циталопрам проникает в грудное молоко. Считается, что грудные дети получают около 5% материнской суточной дозы циталопрама, рассчитанной по весу (в мг/кг). Практически никаких последствий для детей не наблюдалось. Однако, имеющейся информации недостаточно для оценки рисков для ребенка. Поэтому во время лечения циталопрамом кормление грудью не рекомендуется.

Фертильность

Данные исследований на животных показали, что циталопрам может влиять на качество спермы. Сообщения о применении некоторых СИОЗС у человека показали, что влияние на качество спермы является обратимым. До сих пор влияния циталопрама на фертильность у человека не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Циталопрам обладает минимальной или умеренной способностью влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Психоактивные препараты могут влиять на процесс принятия решений и способность реагировать на чрезвычайные ситуации. Пациентов следует предупредить о потенциально возможном влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме циталопрама, обычно выражены слабо и имеют транзиторный характер. Наиболее часто они возникают на первой или второй неделе лечения и обычно существенно ослабевают по мере продолжения терапии.

Для следующих реакций обнаружена зависимость от используемой дозы: повышенное потоотделение, сухость во рту, бессонница, сонливость, диарея, тошнота и слабость.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные о частоте возникновения нежелательных реакций, связанных с приемом СИОЗС и/или циталопрама, наблюдавшихся у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших участие в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, и в пострегистрационный период. Частота указана следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (нельзя оценить на основании существующих данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: неизвестно – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: неизвестно – повышенная чувствительность, анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения: неизвестно – недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ).

Нарушения метаболизма и питания: часто – снижение аппетита, снижение массы тела; нечасто – повышение аппетита, увеличение массы тела; редко – гипонатриемия; неизвестно – гипокалиемия.

Психические нарушения: часто – ажитация, снижение либидо, тревога, нервозность, спутанность сознания, аноргазмия (у женщин), необычные сновидения; нечасто – агрессия, деперсонализация, галлюцинации, мания; неизвестно – панические атаки, бруксизм, беспокойство, суицидальные мысли, суицидальное поведение. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения были отмечены при терапии циталопрамом и сразу после отмены лечения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, бессонница; часто – тремор, парестезии, головокружение, нарушение внимания; нечасто – обморок; редко – большие судорожные припадки, дискинезия, нарушения вкусовых ощущений; неизвестно – судорожные расстройства, серотониновый синдром, экстрапирамидные расстройства, акатизия, двигательные расстройства.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – мидриаз (расширение зрачков); неизвестно – нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – ощущение сердцебиения; нечасто – брадикардия, тахикардия; неизвестно – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, в том числе типа «пируэт» (torsade de pointes).

Нарушения со стороны сосудов: редко – кровотечения; неизвестно – ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – зевота; неизвестно – носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – сухость во рту, тошнота; часто – диарея, рвота, запоры; неизвестно – желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное кровотечение).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит; неизвестно – нарушения функциональных показателей печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – повышенная потливость; часто – зуд; нечасто – крапивница, алопеция, сыпь, пурпура, фотосенсибилизация; неизвестно – экхимоз, ангионевротический отёк.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: неизвестно – задержка мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – импотенция, нарушение эякуляции, отсутствие эякуляции; нечасто – меноррагия (у женщин); неизвестно – галакторея, метроррагия (маточное кровотечение), послеродовое кровотечение*, приапизм (у мужчин), гиперпролактинемия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – слабость; нечасто – отеки; редко – гипертермия.

* Данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов, относящихся к группе СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4. и 4.6.).

Описание отдельных нежелательных реакций

Класс-эффект

Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали существование повышенного риска костных переломов у пациентов, принимающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен.

Удлинение интервала QT

Случаи удлинения интервала QT и желудочковые аритмии, включая аритмии по типу «пируэт» (torsade de pointes), были зарегистрированы в пострегистрационный период,

преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией или с уже существующим удлинением интервала QT и другими заболеваниями сердца.

Синдром «отмены» при прекращении терапии

Отмена циталопрама (особенно резкая) часто приводит к возникновению симптомов «отмены». Наиболее часто возникают головокружение, расстройства чувствительности (в том числе парестезии), расстройства сна (в том числе бессонница и интенсивные сновидения), ажитация или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, спутанность сознания, потоотделение, головная боль, диарея, ощущение сердцебиения, эмоциональная нестабильность, раздражительность, расстройства зрения. Как правило, эти эффекты выражены слабо или умеренно и быстро проходят, однако, у некоторых пациентов они могут проявляться в более острой форме и/или более длительно. В случае если терапия циталопрамом больше не требуется, рекомендуется проводить постепенную отмену препарата путем снижения его дозы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Токсичность

Клинические данные о передозировке циталопрама ограничены и во многих случаях связаны с сопутствующей передозировкой других препаратов или алкоголя. Случаи передозировки циталопрама с летальным исходом были зарегистрированы, однако, большинство летальных случаев было связано с сопутствующей передозировкой других лекарственных средств.

Симптомы

При передозировке были засвидетельствованы следующие симптомы: судороги, тахикардия, сонливость, удлинение интервала QT, кома, рвота, тремор, гипотензия, остановка сердца, тошнота, серотониновый синдром, агитация, брадикардия, головокружение, блокада пучков Гиса, удлинение комплекса QRS, гипертензия, мидриаз, аритмия по типу «пируэт», ступор, потоотделение, цианоз, гипервентиляция, а также предсердные и желудочковые нарушения ритма.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Должно быть выполнено промывание желудка и даны активированный уголь и осмотические слабительные (например, сульфат натрия). В случае нарушения сознания пациент должен быть интубирован. Необходимо осуществлять мониторинг ЭКГ и показателей жизненно важных функций.

ЭКГ-мониторинг рекомендуется в случае передозировки у пациентов с застойной сердечной недостаточностью / брадиаритмиями, у пациентов, получающих сопутствующее лечение препаратами, удлиняющими интервал QT, или у пациентов с нарушениями метаболизма, например, при печеночной недостаточности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB04

Циталопрам является антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Механизм действия

Биохимические и поведенческие исследования показали, что циталопрам является мощным ингибитором обратного захвата серотонина (5-HT).

При длительном применении циталопрама толерантности к подавлению обратного захвата серотонина не возникает.

Циталопрам является сверхселективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) без влияния или с минимальным влиянием на захват норадреналина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты.

Циталопрам не имеет совсем или имеет очень слабую способность связываться с рядом рецепторов, включая 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-серотониновые, D₁- и D₂-дофаминовые, α₁-, α₂- и β-

адренергические, Н₁-гистаминовые, мускариновые холинорецепторы, бензодиазепиновые и опиоидные рецепторы.

Все основные метаболиты циталопрама относятся к СИОЗС, хотя отношения их активности и селективности ниже, чем у циталопрама. Тем не менее, отношения селективности данных метаболитов выше, чем у многих СИОЗС нового поколения. Метаболиты не участвуют в формировании общего антидепрессивного эффекта.

Фармакодинамические эффекты

Подавление стадии быстрого сна (REM) считается предиктором антидепрессивного действия. Как и трициклические антидепрессанты, другие СИОЗС и ингибиторы МАО, циталопрам подавляет быстрый сон и увеличивает глубокий медленноволновой сон.

Хотя циталопрам не связывается с опиоидными рецепторами, он потенцирует антиноцицептивный эффект стандартно используемых опиоидных анальгетиков.

У человека циталопрам не нарушает когнитивные и психомоторные функции и практически не обладает седативными свойствами, даже в сочетании с алкоголем.

В исследовании с разовой дозой, проведенном на здоровых добровольцах, циталопрам не уменьшал слюноотделения и ни в одном исследовании на здоровых добровольцах не оказывал существенного влияния на сердечно-сосудистые показатели. Циталопрам не оказывает влияния на содержание в сыворотке крови гормона роста. Циталопрам, как и другие СИОЗС, может повышать содержание пролактина в плазме, что является вторичным эффектом пролактин-стимулирующей роли серотонина (см. раздел 4.8.).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ЭКГ на здоровых добровольцах изменение QTc (коррекция по формуле Фридеричиа) по сравнению с исходными данными составило 7,5 мс (90% доверительный интервал 5,9–9,1) для дозы 20 мг/сутки и 16,7 мс (90% доверительный интервал 15,0–18,4) для дозы 60 мг/сутки.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция препарата практически полная и не зависит от приема пищи (среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) около 3 часов).

Биодоступность при приеме внутрь составляет примерно 80%.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V_d)_β составляет примерно 12–17 л/кг. Связывание циталопрама и его основных метаболитов с белками плазмы составляет менее 80%.

Биотрансформация

Циталопрам метаболизируется до активных метаболитов: деметилциталопрама, дидеметилциталопрама, циталопрама-N-оксида и неактивного производного

дезаминированной пропионовой кислоты. Все активные метаболиты также являются СИОЗС, хотя их действие слабее, чем исходного соединения. Преобладающим компонентом в плазме крови является неизменный циталопрам. Концентрация деметилциталопрама и дидеметилциталопрама составляет обычно 30–50% и 5–10% от концентрации циталопрама, соответственно. Биотрансформация циталопрама в деметилциталопрам опосредуется изоферментами CYP2C19 (приблизительно 38%), CYP3A4 (приблизительно 31%) и CYP2D6 (приблизительно 31%).

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 11/2 суток. Системный клиренс плазмы (Cl_s) циталопрама составляет примерно 0,3–0,4 л/мин, а клиренс при пероральном применении (Cl_{oral}) примерно 0,4 л/мин.

Циталопрам выводится главным образом через печень (85%) и через почки (15%); 12–23% суточной дозы выводится с мочой в виде неизменного циталопрама. Печеночный (остаточный) клиренс составляет примерно 0,3 л/мин, а почечный клиренс – примерно 0,05–0,08 л/мин.

Линейность

Кинетика циталопрама линейная. Равновесная концентрация в плазме достигается в течение 1–2 недель. Средняя равновесная концентрация составляет около 300 нмоль/л (165–405 нмоль/л) на фоне суточной дозы 40 мг.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Показано, что у пожилых пациентов в силу снижения скорости метаболизма наблюдается более длительный период полувыведения препарата (1,5–3,75 суток) и меньшие показатели клиренса (0,08–0,3 л/мин). Равновесная концентрация примерно вдвое выше у пожилых, чем у молодых пациентов, получающих ту же дозу.

Пациенты с нарушением функции печени

Циталопрам медленнее выводится у пациентов с нарушениями функции печени. Период полувыведения циталопрама примерно вдвое больше, а равновесная концентрация примерно вдвое выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени при приеме той же дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Циталопрам медленнее выводится у пациентов с небольшим или умеренным нарушением функции почек, что, однако, не оказывает существенного влияния на фармакокинетику циталопрама. В настоящее время отсутствует информация относительно лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Полиморфизм

Исследования *in vivo* показали, что метаболизм циталопрама не отличается клинически значимым полиморфизмом окисления спартеина/дебризохина (CYP2D6). У пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 в качестве меры предосторожности рекомендуемая начальная доза не должна превышать 10 мг в сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай II (серия 85F18422 Белый), содержащий: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7,
стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Адрес эл. почты: info@alsi.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Циталопрам-АЛСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.