

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦИТАЛОПРАМ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЦИТАЛОПРАМ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЦИТАЛОПРАМ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циталопрам.

ЦИТАЛОПРАМ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг циталопрама (в виде циталопрама гидробромида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, глицерол (глицерин) (см. раздел 4.4).

ЦИТАЛОПРАМ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг циталопрама (в виде циталопрама гидробромида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, глицерол (глицерин) (см. раздел 4.4).

ЦИТАЛОПРАМ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг циталопрама (в виде циталопрама гидробромида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, глицерол (глицерин) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 10 мг – круглые, двояковыпуклые, без риски, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе таблетка белого или почти белого цвета.

Таблетки 20 мг – круглые, двояковыпуклые, без риски, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

Таблетки 40 мг – круглые, двояковыпуклые, с риской, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ЦИТАЛОПРАМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше при:

- Депрессивных эпизодах средней и тяжелой степени и предотвращении их рецидивов.
- Паническом расстройстве с/без агорафобии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессии

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

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

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

Прекращение лечения

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Суточную дозу для пожилых пациентов следует уменьшить до половины рекомендуемой дозы, т.е. до 10-20 мг. Рекомендуемая максимальная доза для пожилых пациентов составляет 20 мг/сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

При легкой и умеренной печеночной недостаточности рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 10 мг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной –

20 мг/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/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сутки.

Дети и подростки

Циталопрам не следует применять у детей и подростков младше 18 лет.

Кроме того, нет достаточного объема данных долгосрочных исследований по безопасности применения препарата у детей и подростков, касающихся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития.

Способ применения

Внутри, один раз в сутки. Препарат можно принимать в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к циталопраму 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/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 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;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность применения не подтверждены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у детей и подростков младше 18 лет

Антидепрессанты не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. В клинических исследованиях у детей и подростков, получавших антидепрессанты, чаще наблюдалось суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и гнева) по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Кроме того, отсутствуют долгосрочные данные о безопасности применения препарата у детей и подростков, касающиеся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития.

Парадоксальная тревога

У некоторых пациентов с паническим расстройством в начале терапии антидепрессантами может наблюдаться усиление тревоги. Такая парадоксальная реакция обычно проходит в течение первых двух недель после начала лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного действия рекомендуется использовать низкие начальные дозы.

Гипонатриемия

При приеме СИОЗС сообщалось о редких случаях развития гипонатриемии, возможно возникающей вследствие неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ) и обычно проходящей при прекращении терапии. Риск возникновения выше у пожилых женщин.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальных явлений). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Поскольку улучшения может не возникнуть в течение первых нескольких недель терапии или дольше, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением до наступления улучшения их состояния.

Как показывает клиническая практика, на ранних стадиях выздоровления возможно повышение риска суицида.

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 большому депрессивному расстройству. При лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать те же самые предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты с суицидальными явлениями в анамнезе или пациенты с выраженным уровнем размышлений на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при применении антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо.

Пациенты, в частности, при наличии высокого суицидального риска, должны находиться под тщательным наблюдением, особенно в начале лечения и после изменения дозы препарата. Пациенты (и лица, ухаживающие за ними) должны быть предупреждены о необходимости отслеживать признаки любого клинического ухудшения, возникновения суицидального поведения и суицидальных мыслей, а также необычных изменений в поведении, и необходимости немедленного обращения за врачебной помощью в случае возникновения подобных симптомов.

Акатизия/психомоторное беспокойство

Прием препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН ассоциируется с развитием акатизии, характеризующейся чувством субъективно неприятного или угнетающего беспокойства и потребности в постоянном движении, часто в сочетании с неспособностью спокойно сидеть или стоять. Чаще всего это состояние возникает в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов с такими симптомами повышение дозы может привести к ухудшению.

Мания

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

Судорожные припадки

Существует возможный риск развития судорожных приступов при применении антидепрессантов. У любого пациента в случае возникновения судорожного приступа циталопрам следует отменить. Циталопрам не следует применять у пациентов с нестабильной эпилепсией; а пациенты с контролируемой эпилепсией должны находиться под тщательным наблюдением. 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 ажитация, миклонус и гипертермия. При возникновении таких явлений циталопрам следует немедленно отменить и начать симптоматическое лечение.

Серотонинергические препараты

Циталопрам не следует применять совместно с препаратами с серотонинергическим действием, таким 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 ограничен, при одновременном применении циталопрама и ЭСТ следует соблюдать осторожность.

Зверобой продырявленный

При одновременном приеме циталопрама и растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) возможно более частое возникновение нежелательных реакций. Поэтому не следует одновременно применять циталопрам и препараты, содержащие зверобой продырявленный (см. раздел 4.5).

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), ажитация 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 пациентов (см. раздел 4.2).

Психоз

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

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 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 гипомagneмия, 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 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 закрытоугольной глаукомы, особенно у предрасположенных пациентов. Поэтому циталопрам следует с осторожностью применять у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с наличием глаукомы в анамнезе.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат ЦИТАЛОПРАМ содержит лактозы моногидрат. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Глицерол (глицерин)

Препарат ЦИТАЛОПРАМ содержит глицерол (глицерин). Может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Были описаны случаи развития серотонинового синдрома при одновременном 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 селегелин 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 и C_{max} пимозида, хотя и не всегда. Совместное применение пимозида и циталопрама приводило к среднему удлинению интервала QTc примерно на 10 мс. Учитывая развитие взаимодействия при низкой дозе пимозида, одновременный прием циталопрама и пимозида противопоказан.

Комбинации, требующие осторожности

Селегилин (селективный ингибитор МАО В)

Исследования фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении циталопрама (20 мг/сутки) и селегилина (10 мг/сутки) (доза селективная в отношении МАО В) не выявили никаких клинически значимых взаимодействий. Одновременное применение циталопрама и селегилина (в дозе, превышающей 10 мг/сутки) противопоказано (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 и триптофаном, поэтому использование подобных сочетаний должно проводиться с осторожностью. Мониторинг уровня лития в крови осуществляется в обычном режиме. Совместное применение с такими серотонинергическими препаратами, как трамадол и суматриптан, может привести к усилению серотонинергических эффектов. Пока не будет точных данных о возможном

взаимодействии, сочетание циталопрама с агонистами 5-HT 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 средства (НПВС), ацетилсалициловая кислота, дипиридамол и тиклопидин, или другими препаратами (например, атипичными антипсихотиками, производными фенотиазина, 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, одновременный прием циталопрама и алкоголя не рекомендован.

Препараты, снижающие порог судорожной готовности

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

Удлинение интервала QT

Исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий между циталопрамом и лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, не проводилось. Суммация эффекта циталопрама и данных препаратов не может быть исключена. Таким образом, одновременное применение циталопрама и лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, таких, как антиаритмики класса IA и III, антипсихотики (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые противомикробные средства (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин IV, пентамидин, противомаларийные средства, в особенности галофантрин), некоторые антигистаминные средства (астемизол, мизоластин) и т.д., противопоказано.

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 скомпенсирована 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.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику циталопрама

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

Фармакокинетические исследования взаимодействия лития и циталопрама не выявили никаких взаимодействий.

Циметидин (сильный ингибитор изофермента CYP2D6, 3A4 и 1A2) 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 препаратов

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 CYP2A4 и лишь слабыми ингибиторами CYP1A2, CYP2C19, 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 теofilлин), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (имипрамин и мефенитоин), 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 наблюдения указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после приема препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение месяца до родов (см. раздел 4.4).

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, имеющийся информации недостаточно для оценки рисков для ребенка. Поэтому во время лечения циталопрамом кормление грудью не рекомендуется. У младенцев не наблюдалось никаких побочных эффектов или наблюдались лишь незначительные изменения.

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 в минимальной или умеренной степени влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Психоактивные препараты могут снижать способность принимать решения и реагировать на чрезвычайные ситуации. Пациентов следует проинформировать об этих эффектах и предупредить о потенциально возможном влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата циталопрам, 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 последующих реакций обнаружена зависимость от используемой дозы: повышенное потоотделение, сухость во рту, бессонница, сонливость, диарея, тошнота и слабость.

Резюме нежелательных реакций:

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя оценить на основании существующих данных). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

частота неизвестна: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: повышенная чувствительность, анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения

частота неизвестна: недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ), гиперпролактинемия¹.

Нарушения со стороны метаболизма и питания

часто: снижение аппетита, снижение массы тела;

нечасто: повышение аппетита, увеличение массы тела;

редко: гипонатриемия;

частота неизвестна: гипокалиемия.

Психические нарушения

часто: агитация, снижение либидо, тревога, нервозность, спутанность сознания, аноргазмия (у женщин), необычные сновидения;

нечасто: агрессия, деперсонализация, галлюцинации, мания;

частота неизвестна: панические атаки, бруксизм, беспокойство, суицидальные мысли, суицидальное поведение².

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: сонливость, бессонница;

часто: тремор, парестезии, головокружение, нарушение внимания;

нечасто: обморок;

редко: большие судорожные расстройства, серотониновый синдром, экстрапирамидные расстройства, акатизия, двигательные расстройства.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: мидриаз (расширение зрачков);

частота неизвестна: нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

часто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: брадикардия, тахикардия;

частота неизвестна: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, в том числе типа «пируэт» (torsade de pointes).

Нарушения со стороны сосудов

редко: кровотечения;

частота неизвестна: ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: зевота;

частота неизвестна: носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: сухость во рту, тошнота;

часто: диарея, рвота, запоры;

частота неизвестна: желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное кровотечение).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: гепатит;

частота неизвестна: нарушения функциональных показателей печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: повышенная потливость;

часто: зуд;

нечасто: крапивница, алопеция, сыпь, пурпура, фотосенсибилизация;

частота неизвестна: экхимоз, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

часто: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: задержка мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

часто: импотенция, нарушение эякуляции, отсутствие эякуляции;

нечасто: меноррагия (у женщин);

частота неизвестна: галакторея, метроррагия (маточное кровотечение), приапизм (у мужчин), послеродовое кровотечение³ (у женщин).

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто: слабость;

нечасто: отеки;

редко: гипертермия.

¹ Сообщалось о гиперпролактинемии для препаратов терапевтических групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 5.1).

² Сообщалось о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения во время терапии циталопрамом или вскоре после прекращения лечения (см. раздел 4.4).

³ Сообщалось о послеродовом кровотечении для препаратов терапевтических групп СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4 и 4.6)

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.

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.

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 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)

109074, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9 Передозировка

Клинические данные о передозировке циталопрама ограничены и во многих случаях связаны с сопутствующей передозировкой другим препаратом или алкоголя. Случаи передозировки циталопрама с летальным исходом были зарегистрированы, однако, большинство 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, ажитация, гипотензия, остановка сердца, тошнота, серотониновый синдром, ажитация, 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 рецепторы, H₁-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 (интеллектуальные) и психомоторные функции и практически не обладает седативными свойствами, как сам по себе, так и 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 составила 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 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 деаминированной 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 CYP2D6 (приблизительно 38%), CYP3A4 (приблизительно 31%) и CYP2D6 (приблизительно 31%).

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 1,5 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.

Лица пожилого возраста (>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, принимающих ту же дозу.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 почечной недостаточностью

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/сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

ЦИТАЛОПРАМ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Магния стеарат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Повидон К-25

Глицерол (глицерин) 85%

Состав оболочки

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 400

Диметикон 100

ЦИТАЛОПРАМ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Магния стеарат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Повидон К-25

Глицерол (глицерин) 85%

Состав оболочки

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 400

Диметикон 100

Краситель железа оксид желтый (Е172)

ЦИТАЛОПРАМ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Магния стеарат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Повидон К-25

Глицерол (глицерин) 85%

Состав оболочки

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 400

Диметикон 100

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание упаковки

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

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,
ООО «ПРАНАФАРМ»
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81
Тел.: +7 (846) 207-12-61
Факс.: +7 (846) 207-12-61
Адрес электронной почты: info@pranapharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направляют по адресу:

Российская Федерация,
ООО «ПРАНАФАРМ»
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81
Тел.: +7 (846) 207-12-61
Факс.: +7 (846) 207-12-61
Адрес электронной почты: info@pranapharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ЦИТАЛОПРАМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC