

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ципрамил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циталопрам.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг циталопрама (в виде гидробромида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, белого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской, маркированные “С” и “N” симметрично вокруг риски.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ципрамил 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 примененияРежим дозирования*Депрессии*

Ципрамил 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

В течение первой недели лечения рекомендуемая однократная доза составляет 10 мг/сутки, затем доза повышается до 20 мг в сутки.

В зависимости от индивидуальной ответной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 40 мг/сут.

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 (> 65 лет)

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/сут.

Дети и подростки (< 18 лет)

Ципрамил не следует применять у детей и подростков младше 18 лет (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

При легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции доз не требуется. Следует соблюдать осторожность у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

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

В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Пациентам с выраженной печеночной недостаточностью необходимо применять препарат с осторожностью, требуется тщательное титрование дозы (см. раздел 5.2).

Медленные метаболиты изофермента CYP2C19

Для известных медленных метаболитов изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 10 мг/сут.

В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут (см. раздел 5.2)

Прекращение лечения

Следует избегать резкого прекращения лечения. При прекращении терапии Ципрамилом дозу следует постепенно снижать в течение как минимум одной-двух недель для того, чтобы избежать возникновения симптомов отмены (см. разделы 4.4. и 4.8). 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.

Способ применения

Ципрамил принимают перорально один раз в сутки. Препарат можно принимать в любое время дня вне зависимости от приема пищи. Таблетки могут быть разделены пополам на две равные части.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (в том числе селегилином в дозе выше 10 мг/сут). 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 (RIMA) длительность перерыва определяется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению этих препаратов. Лечение ИМАО может быть начато не ранее, чем через 7 дней после прекращения приема циталопрама (см. раздел 4.5).

Одновременный прием с линезолидом, в случае если невозможно осуществлять тщательное наблюдение за пациентом и мониторинг артериального давления (см. раздел 4.5).

Одновременный прием с пимозидом (см. раздел 4.5).

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 применения не подтверждены).

Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушение абсорбции глюкозы и галактозы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у детей и подростков

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. Подобная парадоксальная реакция обычно ослабевает в течение первых двух недель после начала лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного эффекта, рекомендуется применять низкие начальные дозы (см. раздел 4.2).

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 о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения подобных симптомов.

Акатизия/психомоторное возбуждение

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 маниакальной фазы прием циталопрама следует прекратить.

Судорожные приступы

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.

Диабет

У пациентов с диабетом применение СИОЗС может влиять на показатели гликемического контроля. 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, тремор, миоклонус и гипертермия. При возникновении таких явлений терапию циталопрамом следует немедленно отменить и начать симптоматическое лечение.

Серотонинергические препараты

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

Кровотечение

При приеме СИОЗС были отмечены случаи развития кожных кровоизлияний и/или аномальных кровотечений, таких как экхимоз, гинекологических, желудочно-кишечных кровотечений и других геморрагических осложнений со стороны кожных покровов или слизистых оболочек (см. раздел 4.8). Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6, 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении СИОЗС, особенно в комбинации с препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию, или препаратами, которые могут повысить риск возникновения кровотечений, а также при лечении пациентов с геморрагическими расстройствами в анамнезе (см. раздел 4.5).

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Поскольку клинический опыт одновременного применения СИОЗС и ЭСТ 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 циталограм 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 (см. раздел 4.8). В клиническом исследовании предотвращения рецидивов при лечении циталограмом нежелательные явления после прекращения активного приема препарата наблюдались у 40 % пациентов по сравнению с 20 % у пациентов, продолжающих прием циталограма.

Риск развития симптомов отмены может зависеть от ряда факторов, включая продолжительность лечения, дозу препарата и темп ее снижения. Наиболее часто сообщалось о развитии следующих реакций: головокружении, расстройствах чувствительности (в том числе парестезии), расстройствах сна (в том числе бессоннице и интенсивных сновидениях), ажитации или чувстве тревоги, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диарее, учащенном сердцебиении, эмоциональной нестабильности, раздражительности и расстройствах зрения. Обычно эти симптомы бывают легкой или средней степени тяжести, однако у некоторых пациентов они могут носить тяжелый характер.

Обычно они развиваются в течение первых нескольких дней после отмены препарата, однако имеются отдельные очень редкие сообщения о развитии подобных симптомов у пациентов, которые случайно пропустили прием очередной дозы.

Как правило, эти симптомы самопроизвольно исчезают в течение 2 недель, хотя у отдельных пациентов они могут сохраняться в течение более длительного времени (2-3 месяцев или дольше). Поэтому при прекращении лечения циталограмом рекомендуется постепенно снижать дозу препарата в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев, в зависимости от потребностей пациента (см. «Прекращение лечения», раздел 4.2).

Психоз

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

Удлинение интервала QT

Было обнаружено, что циталограм вызывает дозозависимое удлинение интервала QT.

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и желудочковых аритмий, включая аритмии по типу «пируэт» (torsade de pointes), преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией или предсуществующим удлинением интервала QT или другими заболеваниями сердца (см. разделы 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов со значительной брадикардией, у пациентов, недавно перенесших острый инфаркт миокарда, или у пациентов 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 терапию необходимо отменить и провести исследование ЭКГ.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе циталопрам, могут влиять на размер зрачков, вызывая мидриаз. Такой мидриатический эффект потенциально может вызывать сужение угла передней камеры глаза, приводя к повышению внутриглазного давления 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

Таблетки содержат лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

На фармакодинамическом уровне 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 (см. раздел 4.3).

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 случаях отмечались признаки, напоминающие серотониновый синдром.

Симптомы взаимодействия циталопрама с ИМАО включают гипертермию, ригидность, миоклонус, вегетативную нестабильность с быстрыми колебаниями показателей жизненно-важных функций, изменения психического статуса, которые включают спутанность сознания, раздражительность и чрезмерную ажитацию, прогрессирующую в делирий и кому (см. раздел 4.3).

Пимозид

В исследовании однократный прием пимозиды в дозе 2 мг субъектами, принимающими рацемическую форму циталопрама в дозе 40 мг/сут в течение 11 дней, приводил к повышению значений AUC и C_{max} пимозиды, хотя и не всегда последовательно на протяжении всего исследования. Одновременное применение пимозиды и циталопрама приводило к среднему удлинению интервала QTc примерно на 10 мсек. Учитывая развитие взаимодействия при низкой дозе пимозиды, одновременный прием циталопрама и пимозиды противопоказан.

Комбинации, требующие осторожности

Селегилин (селективный ингибитор МАО В)

Исследования фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении циталопрама (20 мг/сут) и селегилина (10 мг/сут) (селективный ингибитор МАО В) не выявили никаких клинически значимых взаимодействий. Одновременное применение циталопрама и селегилина (в дозе, превышающей 10 мг в сутки) противопоказано (см. раздел 4.3).

Серотонинергические лекарственные 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. Регулярный контроль уровня лития в крови следует проводить в обычном режиме. Одновременное применение с серотонинергическими лекарственными 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 (см. раздел 4.4).

Зверобой продырявленный

Динамическое взаимодействие СИОЗС с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению числа побочных реакций (см. раздел 4.4). Фармакокинетическое взаимодействие не изучалось.

Антикоагулянты и средства, влияющие на свертываемость крови

Необходимо соблюдать осторожность при применении циталопрама у пациентов, одновременно получающих лечение антикоагулянтами, препаратами, воздействующими на функции тромбоцитов, такими, как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловая кислота, дипиридамол и тиклопидин, или другими препаратами (например, атипичными антипсихотиками, фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами), которые могут повысить риск возникновения кровотечений (см. раздел 4.4).

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Данные клинических исследований, демонстрирующие риски или преимущества одновременного применения электросудорожной терапии (ЭСТ) и циталопрама, отсутствуют (см. раздел 4.4).

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, антидепрессантами [трициклическими, СИОЗС], нейролептиками [фенотиазинами, тioxантенами и бутирофенонами], мефлохином, бупропионом и трамадолом).

Удлинение интервала QT

Исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий между циталопрамом и другими препаратами, которые удлиняют 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 класса IA и III, антипсихотики (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые противомикробные препараты (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин IV, пентамидин, препараты для лечения малярии, в особенности галофантрин), некоторые антигистаминные препараты (астемизол, мизоластин) и т.д. может осуществляться лишь после тщательной клинической оценки допустимости такого сочетания.

Фармакокинетическое взаимодействие

Биотрансформация циталопрама до деметилциталопрама опосредуется изоферментами системы цитохрома P450 CYP2C19 (около 38 %), CYP3A4 (около 31 %) и CYP2D6 (около 31 %). Тот факт, 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 одновременный прием 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 средств на фармакокинетику циталопрама

Одновременное применение кетоконазола (сильный ингибитор изофермента CYP3A4) не изменяло фармакокинетику циталопрама.

Фармакокинетические исследования взаимодействия лития и циталопрама не выявили никаких взаимодействий.

Циметидин (сильный ингибитор изоферментов CYP2D6, 3A4 и 1A2) вызывал умеренное повышение уровня равновесной концентрации циталопрама. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении 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 двукратное 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 наблюдалось повышение уровня дезипрамина в плазме крови. 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 следует принимать во время беременности без явной необходимости и тщательной оценки соотношения риска 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 развиваться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильная температура тела, трудности с приемом пищи, рвота, гипогликемия, мышечная гипертония, мышечная гипотония, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, выраженная вялость, постоянный плач, сонливость и плохой сон. Эти симптомы могут возникать вследствие серотонинергического действия или развития симптомов отмены. В большинстве случаев осложнения развиваются непосредственно после или вскоре (< 24 часов) после рождения.

Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повышать риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). 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 приема препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение месяца до родов (см. разделы 4.4, 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). У младенцев не наблюдалось никаких побочных эффектов или наблюдались лишь незначительные

изменения. 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 (см. раздел 5.3). 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 Ципрамила, обычно выражены слабо и имеют транзиторный характер. Наиболее часто они возникают на первой или второй неделе лечения и обычно ослабевают по мере продолжения терапии.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены данные о частоте возникновения нежелательных реакций, связанных с приемом СИОЗС и/или циталопрама, наблюдавшихся у ≥ 1 % пациентов, принимавших участие в двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях, и в пострегистрационный период. Частота указана следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Тромбоцитопения
Со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Повышенная чувствительность, анафилактические реакции
Со стороны эндокринной системы	Частота неизвестна	Недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ), гиперпролактинемия ¹
Метаболические нарушения и расстройства питания	Часто	Снижение аппетита, уменьшение массы тела
	Нечасто	Повышение аппетита, увеличение массы тела
	Редко	Гипонатриемия
	Частота неизвестна	Гипокалиемия
Со стороны психики	Часто	Ажитация, 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 поведение ²
Со стороны нервной системы	Очень часто	Сонливость, бессонница
	Часто	Тремор, парестезии, головокружение, нарушение внимания
	Нечасто	Обморок
	Редко	Большие судорожные припадки, дискинезия, нарушения вкусовых ощущений
	Частота неизвестна	Судорожные расстройства, серотониновый синдром, экстрапирамидные расстройства, акатизия, двигательные расстройства
Со стороны органа зрения	Нечасто	Мидриаз
	Частота неизвестна	Нарушения зрения

Со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Шум в ушах
Со стороны сердца	Нечасто	Брадикардия, тахикардия
	Частота неизвестна	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, в том числе по типу «пируэт» (torsade de pointes)
Со стороны сосудов	Редко	Кровотечения
	Частота неизвестна	Ортостатическая гипотензия
Со стороны дыхательной системы, 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, запоры
	Частота неизвестна	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное кровотечение)
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Гепатит
	Частота неизвестна	Нарушения функциональных показателей печени
Со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Повышенная потливость
	Часто	Зуд
	Нечасто	Крапивница, алопеция, сыпь, пурпура, фотосенсибилизация
	Частота неизвестна	Экхимоз, ангионевротические отеки
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, артралгия
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Задержка мочи
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Импотенция, нарушение эякуляции, отсутствие эякуляции
	Нечасто	Меноррагия (у женщин)
	Частота неизвестна	Галакторея, метроррагия (у женщин), послеродовое кровотечение (у женщин) ³ , приапизм (у мужчин)
	Часто	Слабость

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто	Отеки
	Редко	Гипертермия

¹ Сообщалось 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 для препаратов терапевтических групп СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4, 4.6).

Описание отдельных нежелательных реакций

Костные переломы

Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше выявили повышение риска костных переломов у пациентов, принимающих СИОЗС и ТЦА. Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен.

Удлинение интервала QT

В пострегистрационный период сообщалось о случаях удлинения интервала QT и желудочковых аритмий, включая аритмии по типу «пируэт» (torsade de pointes), преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией или с уже существующим удлинением интервала QT и другими заболеваниями сердца. (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, 5.1).

Симптомы отмены после прекращения лечения

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 самопроизвольно исчезают, однако, у некоторых пациентов они могут проявляться в более острой форме и/или более длительно. В случае если терапия циталопрамом больше не требуется, препарат следует отменять постепенно путем снижения его дозы (см. разделы 4.2, 4.4).

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

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

Тел.: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Токсичность

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

Симптомы

При передозировке наблюдались 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

Известного специфического антидота не существует. 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.

Рекомендуется мониторинг ЭКГ в случае передозировки у больных 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.

Механизм действия

Биохимические и поведенческие исследования показали, что циталопрам является мощным ингибитором обратного захвата серотонина (5-НТ). 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-НТ_{1A}-, 5-НТ₂- 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 субъектах 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/сут и 16,7 мс (90 % доверительный интервал 15,0-18,4) для дозы 60 мг/сут (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция практически полная и не зависит от приема пищи (среднее $T_{\max}$ 3 часа). 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 неизмененный циталопрам. Концентрации деметилциталопрама и дидеметилциталопрама составляют 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 1,5 суток. Системный плазменный

клиренс (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 неизмененного циталопрама. Печеночный (остаточный) клиренс составляет примерно 0,3 л/мин, а почечный клиренс – примерно 0,05-0,08 л/мин.

Линейность (нелинейность)

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Показано, что у пациентов пожилого возраста 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 у пациентов пожилого возраста примерно вдвое выше, чем у молодых пациентов, получающих ту же дозу.

Сниженная функция 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.

Сниженная функция 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 медленных

метаболизаторов изофермента CYP2C19 в качестве меры предосторожности рекомендуемая начальная доза не должна превышать 10 мг в сутки (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Циталопрам обладает низкой острой токсичностью.

Хроническая токсичность

Исследования хронической токсичности не выявили данных, дающих основания для ограничения терапевтического применения циталопрама.

Исследование воздействия на репродуктивную функцию

Исходя из данных исследований репродуктивной токсичности (сегменты I, II и III), нет никаких оснований для ограничения применения циталопрама у женщин детородного возраста.

Исследования эмбриотоксичности на крысах с применением дозы 56 мг/кг/сут, которая обладала токсичностью у беременных самок, доказали наличие аномалий костной системы в области позвоночника и ребер. Уровень содержания субстанции в плазме крови беременных самок при этом в 2-3 раза превышал терапевтические концентрации у человека. У крыс циталопрам не оказывал никакого влияния на фертильность, беременность и постнатальное развитие, но снижал вес новорожденных детенышей. Концентрации циталопрама и его метаболитов в плазме крови у плода достигали уровней в 10-15 раз выше тех же параметров в плазме крови у матери. Данные, полученные на животных, показали, что циталопрам вызывает снижение индекса фертильности и беременности, уменьшение количества имплантированных и аномальных сперматозоидов при воздействии, значительно превышающем воздействие на человека.

Мутагенный и канцерогенный потенциал

Циталопрам не обладает мутагенным или канцерогенным потенциалом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Крахмал кукурузный

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая
Коповидон
Глицерол 85 %
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Оболочка:

Гипромеллоза 5
Макрогол 400
Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 2 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку с клапаном с продавливаемой перфорацией для контроля первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Х. Лундбек А/О
Оттилиавай 9, DK-2500 Вальбю, Дания
Тел.: + 45 36301311

Электронная почта: info@lundbeck.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел. +7 495 229 06 61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010733)-(РГ-RU).

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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