

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ЦИТАЛОПРАМ

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:**Торговое наименование препарата:** ЦИТАЛОПРАМ**Международное непатентованное наименование:** циталопрам**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой**Состав:** 1 таблетка содержит:

Наименование компонента	Количество, мг		
<i>Действующее вещество:</i>			
Циталопрама гидробромида	12,5 мг	25 мг	50 мг
в пересчёте на циталопрам	10 мг	20 мг	40 мг
<i>Вспомогательные вещества - до получения таблетки (без оболочки) массой:</i>			
	120 мг	130 мг	260 мг
Лактозы моногидрат	46,0 мг	46,0 мг	92,0 мг
Крахмал кукурузный	25,5 мг	23,0 мг	46,0 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	21,0 мг	21,0 мг	42,0 мг
Магния стеарат	1,0 мг	1,0 мг	2,0 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	6,0 мг	6,0 мг	12,0 мг
Коповидон	6,0 мг	6,0 мг	12,0 мг
Глицерол (глицерин) 85 %	2,0 мг	2,0 мг	4,0 мг
<i>Вспомогательные вещества - до получения таблетки (с оболочкой) массой:</i>			
	125 мг	135 мг	270 мг
<i>Состав оболочки:</i>			
Гипромеллоза	3,43 мг	3,27 мг	6,86 мг
Титана диоксид	0,728 мг	0,728 мг	1,456 мг
Макрогол 400	0,612 мг	0,612 мг	1,224 мг
Диметикон 100	0,23 мг	0,23 мг	0,46 мг
Краситель железа оксид жёлтый		0,16 мг	

ОПИСАНИЕ

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 жёлтого 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 таблетка белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антидепрессант.

Код АТХ: N06AB04.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

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

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, α_1 -, α_2 - и β -адренергические рецепторы, H₁-гистаминовые, мускариновые холинорецепторы, бензодиазепиновые и опиоидные рецепторы.

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

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 содержания в сыворотке крови гормона роста. Циталопрам, как и другие СИОЗС, может повышать содержание пролактина в плазме. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ЭКГ на здоровых добровольцах изменение QTc (коррекция по формуле Фридеричиа) по сравнению с исходными данными составило 7,5 (90% доверительный интервал 5,9-9,1) мс для дозы 20 мг/сутки и 16,7 (90% доверительный интервал 15,0-18,4) мс для дозы 60 мг/сутки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

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 неизмененный 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%).

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 1,5 суток. Системный клиренс плазмы (CIs) циталопрама составляет примерно 0,3-0,4 л/мин, а клиренс при пероральном применении (CI_{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

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.

Пожилые пациенты (> 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.

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 пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 в качестве меры предосторожности рекомендуемая начальная доза не должна превышать 10 мг/сутки.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени и предотвращение их рецидивов.

Паническое расстройство с/без агорафобии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к циталопраму или любому из вспомогательных веществ.
- Одновременный прием с ингибиторами MAO (в том числе селегилином в дозе выше 10 мг/сутки). Интервал времени между окончанием приема необратимых ингибиторов MAO и началом приема циталопрама должен составлять не менее 14 дней. В случае применения обратимых ингибиторов MAO 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 применения не подтверждены).

С осторожностью:

- удлинение интервала QT в анамнезе;
- желудочковая аритмия, включая torsade de pointes;
- значительная брадикардия;
- недавно перенесенный острый инфаркт миокарда;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- гипокалиемия и/или гипوماгнемия (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);
- одновременный прием с ингибитором МАО с 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);
- препаратами, являющимися слабыми метаболитами изофермента CYP2C19 (необходимо снизить начальную дозу);
- этанолом;
- электросудорожная терапия;
- пожилой возраст старше 65 лет (необходимо снижение дозы);
- беременность, период грудного вскармливания.

ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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.

Период грудного вскармливания

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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Циталопрам назначают перорально один раз в сутки. Препарат можно принимать в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

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.

Пожилые пациенты (старше 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/сутки.

Дети и подростки (до 18 лет)

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.

Сниженная функция почек

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.

Сниженная функция печени

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.

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 приёма препарата. Впоследствии снижение дозы может быть продолжено, но более постепенно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

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

редко: кровотечения;

частота неизвестна: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: повышенная чувствительность, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны эндокринной системы

частота неизвестна: недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто: снижение аппетита, снижение массы тела;

нечасто: повышение аппетита, увеличение массы тела;

редко: гипонатриемия;

частота неизвестна: гипокалиемия.

Нарушения психики

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 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;

частота неизвестна: судорожные расстройства, серотониновый синдром, экстрапирамидные расстройства, акатизия, двигательные расстройства.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: мидриаз (расширение зрачков)

частота неизвестна: нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

часто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

очень часто: ощущение сердцебиения;

нечасто: брадикардия, тахикардия,

частота неизвестна: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, в том числе типа «пируэт» (torsade de pointes), 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 желчевыводящий 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

часто: импотенция, нарушение эякуляции, отсутствие эякуляции;

нечасто: меноррагия (у женщин);

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: слабость;

нечасто: отеки;

редко: гипертермия.

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), агитация 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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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 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 «пирует», 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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

Противопоказанные комбинации

Ингибиторы MAO

Одновременное применение циталопрама и ингибиторов MAO 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 агитацию, прогрессировавшую в делирий и кому.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования взаимодействия между циталопрамом и лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, не проводились. 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.

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 пимозиды и циталопрама приводило к среднему удлинению интервала QTc примерно на 10 мс. Учитывая развитие взаимодействия при низкой дозе пимозиды, одновременный прием циталопрама и пимозиды противопоказан.

Комбинации, требующие осторожности

Селегилин (селективный ингибитор MAO B)

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

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).

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.

Нейролептики

Опыт применения циталопрама не выявил клинически значимых взаимодействий с нейролептиками. Однако, как и случае остальных СИОЗС, возможность фармакодинамического взаимодействия не исключается.

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 теофиллин), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 (спартеин, имипрамин, amitриптилин, 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).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение у детей и подростков младше 18 лет

Антидепрессанты не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет. В ходе клинических исследований среди детей и подростков, принимавших антидепрессанты, чаще, чем в группе плацебо отмечались случаи суицидального поведения (попыток суицида и суицидальных мыслей)

и враждебности (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и раздражения).

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. 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 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 самоубийств (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до момента развития 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 показывает, что риск самоубийства повышается на ранних этапах выздоровления.

Другие психические нарушения, 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 эпизоду. При лечении пациентов с другими психическими расстройствами

следует соблюдать те же самые предосторожности, что и при лечении пациентов с депрессивным эпизодом.

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальные тенденции, 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 приёме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с 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

Применение 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 приём циталопрама следует прекратить.

Судорожные припадки

При приёме 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, таких 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 суматриптан или другие триптаны, трамадол, окситриптан и триптофан.

Кровотечение

Имеются сообщения о развитии кожных кровоизлияний, таких как экхимоз, гинекологических, желудочно-кишечных кровотечений и других геморрагических осложнений со стороны кожных покровов или слизистых оболочек на фоне приёма СИОЗС. Следует соблюдать осторожность при

одновременном применении СИОЗС и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов 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.

Обратимые селективные ингибиторы МАО А

Одновременный приём циталопрама и ингибиторов МАО А не рекомендуется из-за риска развития серотонинового синдрома.

Зверобой продырявленный

Не следует одновременно применять циталопрам и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), т.к. это может повысить риск возникновения нежелательных реакций.

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 её снижения.

Наиболее часто сообщалось о развитии следующих проявлений: головокружение, расстройства чувствительности (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), агитация 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 лёгкой или средней степени тяжести, однако у некоторых пациентов они могут носить тяжёлый 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 приём 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 приёма циталопрама рекомендуется постепенно снижать дозу препарата в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев, в зависимости от состояния пациента.

Удлинение интервала QT

Было обнаружено, что циталопрам вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. В пост-регистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и желудочковых аритмий, включая torsade de pointes, преимущественно у пациентов женского пола, с гипокалиемией или предшествующим 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 гипомагниемия, 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

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 применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «ПРАНАФАРМ»

РФ, 443068, г.Самара, ул.Ново-Садовая, 106, корп. 81

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.ru

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61, факс (846) 335-15-61, 207-41-62

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ

ООО «ПРАНАФАРМ»

РФ, 443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, 106, корп. 81

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.ru

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61, факс (846) 335-15-61, 207-41-62

Генеральный директор
ООО «ПРАНАФАРМ», д.м.н.



Е.А. Мишина