ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЦИПРАМИЛ

Регистрационный номер: П N014835/01-2003

Торговое название: ЦИПРАМИЛ

Международное непатентованное название: циталопрам.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Состав:
Активное вещество: циталопрама гидробромид 24,98 мг/ 49,96 мг, что эквивалентно циталопрама 20 мг/ 40 мг.
Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 46,1 мг/ 92,2 мг, лактозы моногидрат 23,1 мг/ 46,1 мг, коповидон 6,25 мг/ 12,5 мг, глицерол 85% 2,5 мг/ 5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 18,8 мг/ 37,5 мг, кроскармеллоза натрия 2,5 мг/ 5 мг, магния стеарат 0,87 мг/ 1,74 мг.
Оболочка: гипромеллоза 5 2,04 мг/ 3,26 мг, макрогол 400 0,408 мг/ 0,652 мг, титана диоксид (Е 171) 0,679 мг/ 1,09 мг.

Описание:
20 мг – овальные, белого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской, маркированные “С” и “N” симметрично около риски;
40 мг – овальные, белого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской, маркированные “С” и “R” симметрично около риски.

Фармакотерапевтическая группа:
антидепрессант. Код АТХ: N 06 AB 04.

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

Фармакодинамика.
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-HT1A-, 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

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 содержание 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 (Tmax) около 3 часов). Биодоступность при приеме внутрь составляет примерно 80%.

Распределение

Кажущийся объем распределения (Vd)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 (T½) составляет примерно 1½ суток. Системный клиренс плазмы (Cls) 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
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, 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 пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 в качестве меры предосторожности рекомендуемая начальная доза не должна превышать 10 мг в сутки.

Показания к применению
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 моноаминооксидазы (МАО) (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 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).
Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушение абсорбции глюкозы и галактозы.

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 гипомагниемия (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 В селегилином, серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; циметидином (повышение равновесной концентрации циталопрама), метопрололом (повышение концентрации метопролола), литием и триптофаном (усиление действия), лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (усиление побочных эффектов); пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови (повышение риска возникновения кровотечений); 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.
Более детальная информация об указаниях и мерах предосторожности указана в разделах «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия», «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Способ применения и дозы
Ципрамил назначают перорально один раз в сутки. Препарат можно принимать в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

Таблетки 20 и 40 мг можно делить пополам.

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 перорально, 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.

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/сут.

Дети и подростки (до 18 лет)
Ципрамил не следует применять у детей и подростков младше 18 лет (см. раздел «Особые указания»). 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 Ципрамил с осторожностью.

Сниженная функция 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.

Сниженная активность изофермента CYP2C19
Для пациентов со слабой активностью 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.

Прекращение лечения
Следует избегать резкого прекращения лечения. При прекращении терапии Ципрамилом 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. Впоследствии снижение дозы может быть продолжено, но более постепенно.

Побочное действие
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 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.

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 пост-регистрационный период. Частота указана следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (нельзя оценить на основании существующих данных).

Со стороны крови и лимфатической системы: неизвестно – тромбоцитопения.

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

Со стороны эндокринной системы: неизвестно - недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ).

Метаболические нарушения и расстройства питания: часто - снижение аппетита, снижение массы тела; нечасто – повышение аппетита, увеличение массы тела; редко – гипонатриемия; неизвестно – гипокалиемия.

Со стороны психики: часто – ажитация, снижение либидо, тревога, нервозность, спутанность сознания, аноргазмия (у женщин), необычные сновидения; нечасто – агрессия, деперсонализация, галлюцинации, мания; неизвестно – панические атаки,

бруксизм, беспокойство, суицидальные мысли, суицидальное поведение. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения были отмечены при терапии циталопрамом и сразу после отмены лечения.

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

Со стороны органов зрения: нечасто – мидриаз (расширение зрачков); неизвестно - нарушения зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – ощущение сердцебиения; нечасто – брадикардия, тахикардия; редко – кровотечения; неизвестно – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, в том числе типа «пируэт» (torsade de pointes), ортостатическая гипотензия.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - сухость во рту, тошнота; часто - диарея, рвота, запоры; неизвестно – желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное кровотечение).

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

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

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

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

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

Со стороны организма в целом 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 пост-регистрационный 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.

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 летальных случаев было связано с сопутствующей передозировкой других лекарственных средств.

Симптомы.
При передозировке были засвидетельствованы следующие симптомы: судороги, тахикардия, сонливость, удлинение интервала QT, кома, рвота, тремор, гипотензия, остановка сердца, тошнота, серотониновый синдром, 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 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

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

Противопоказанные комбинации

Ингибиторы МАО

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

Были описаны случаи серьезных и иногда летальных реакций у пациентов, одновременно получающих СИОЗС и ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО), включая необратимый ИМАО селегилин и обратимые ИМАО линезолид и моклобемид, а так же 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.

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 классов IA и III, антипсихотики (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые противомикробные средства (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин IV, пентамидин, противомалярийные 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 Cmax пимозида, хотя и не всегда. Совместное применение пимозида и циталопрама приводило к среднему удлинению интервала QTc примерно на 10 мсек. Учитывая развитие взаимодействия при низкой дозе пимозида, одновременный прием циталопрама и пимозида противопоказан.

Комбинации, требующие осторожности

Селегилин (селективный ингибитор МАО В)

Исследования фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении циталопрама (20 мг/сутки) и селегилина (10 мг /сут) (доза селективная в отношении МАО В) не выявили никаких клинически значимых взаимодействий. Одновременное применение циталопрама и селегилина (в дозе, превышающей 10 мг в 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 или триптофаном, поэтому использование подобных сочетаний должно проводиться с осторожностью. Мониторинг уровня лития в крови осуществляется в обычном режиме.
Совместное применение с такими серотонинергическими препаратами, как трамадол и суматриптан, может привести к усилению серотонинергических эффектов. Пока не будет точных данных о возможном взаимодействии, сочетание циталопрама с агонистами 5-НТ рецепторов, такими как суматриптан и другие триптаны, не рекомендуется.

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

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

Электросудорожная терапия (ЭСТ)
Данные клинических исследований, демонстрирующие риски или преимущества одновременного применения ЭСТ и циталопрама, отсутствуют.

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

Препараты, снижающие порог судорожной готовности
СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении с другими препаратами, способными снижать порог судорожной готовности (например, антидепрессанты

[трициклические, СИОЗС], нейролептики [фенотиазины, 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 в 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 средств на фармакокинетику циталопрама
При совместном применении кетоконазол (сильный ингибитор изофермента CYP3A4) не изменял фармакокинетику циталопрама.
Фармакокинетические исследования взаимодействия лития и циталопрама не выявили никаких взаимодействий.
Циметидин (сильный ингибитор изоферментов CYP2D6, 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 средств
Исследования фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия циталопрама и метопролола (субстрата изофермента CYP2D6) показали 2-кратное увеличение концентрации метопролола, но статистически значимого увеличения действия метопролола на артериальное давление и сердечный ритм у здоровых добровольцев не отмечено. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении метопролола и циталопрама. Может потребоваться коррекция дозы.

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

Левомепромазин, дигоксин, карбамазепин
Никаких изменений или только очень небольшие клинически значимые изменения наблюдались при одновременном применении циталопрама с субстратами CYP1A2 (клозапин и теофиллин), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (имипрамин и мефенитоин), CYP2D6 (спартеин, имипрамин, амитриптилин, рисперидон) и CYP3A4 (варфарин, карбамазепин (и его метаболит карбамазепин-эпоксид) и триазолам).
Никакого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось между циталопрамом и левомепромазином или дигоксином (что свидетельствует о том, что циталопрам не индуцирует и не ингибирует Р-гликопротеин).

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 свидетельствует, 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 приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо. Медикаментозное лечение этих пациентов и, в частности, пациентов с высокой степенью суицидального риска должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы. Пациенты (и лица, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и немедленно обращаться за медицинской консультацией при появлении этих симптомов.

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

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

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

Сахарный диабет
У больных 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, 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 приема 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 прием 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 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 больного (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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 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 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.

Вспомогательные вещества
Таблетки содержат лактозы моногидрат. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением абсорбции глюкозы-галактозы не должны получать лечение данным препаратом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
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.

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.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с 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 пленочной оболочкой 20 мг и 40 мг.

Упаковки
20 мг – 14, 28 и 56 шт.;
По 14 таблеток в блистер из ПВХ, Al-фольги. 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.
40 мг – 28 шт.
По 14 таблеток в блистер из ПВХ, Al-фольги. 2 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 30^0С.
Хранить в недоступных для детей местах.

Срок годности
5 лет.
Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту врача.

Название и адрес производителя
Х. Лундбек А/О
Оттилиавай 9,
ДК-2500 Вальбю,
Копенгаген, Дания

Представительство компании
«Лундбек Экспорт А/С»
2-й Крутицкий пер., 18, стр.1,
Москва, 109044
Тел. (495) 380-31-97