

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРАМІЛ

(CIPRAMIL®)

Склад:

діюча речовина: циталопрам (citalopram);

1 таблетка містить циталопраму гідроброміду еквівалентно циталопраму 20 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; коповідон; гліцерин (85 %); целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, з розподільчою рискою, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з тисненням «С» та «N» симетрично відносно риси.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Код АТХ N06A B04.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Циталопрам є потужним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-HT).

Толерантність до блокади зворотного захоплення 5-HT не спричиняється тривалим лікуванням циталопрамом.

Циталопрам є надзвичайно селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, вплив на зворотне захоплення норадреналіну, допаміну або γ-аміномасляної кислоти відсутній або мінімальний.

На відміну від багатьох трициклічних антидепресантів і деяких СИЗС, циталопрам не має або має дуже низьку спорідненість з іншими серіями рецепторів, включаючи серотонінові

5-HT_{1A}-, 5-HT₂-рецептори, дофамінові D₁- і D₂-рецептори, α₁-, α₂-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H₁, мускаринові холінергічні, бензодіазепінові та опіатні рецептори. Основними метаболітами циталопраму є всі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), хоча співвідношення їхньої активності та селективності нижчі, ніж у циталопраму. Проте селективність метаболітів є вищою, ніж у багатьох нових СІЗЗС. Метаболіти не сприяють загальному антидепресантному ефекту.

Фармакодинаміка.

Пригнічення фази сну зі швидким рухом очей (ШРО) вважається ознакою антидепресантної активності. Як трициклічні антидепресанти, інші СІЗЗС та ІМАО, циталопрам пригнічує фазу ШРО та посилює глибокий повільнохвильовий сон.

Хоча циталопрам не зв'язується з опіатними рецепторами, він посилює антиноцицептивний ефект опіїдних аналгетиків.

У людини циталопрам не змінює когнітивну та психомоторну діяльність і не виявляє або виявляє мінімальні седативні властивості, навіть у комбінації з алкоголем.

У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ЕКГ у здорових добровольців зміна рівня QTc (корекція Фрідеріція) від вихідного рівня становила 7,5 (90% - 5,9 - 9,1) мсек при дозі 20 мг/добу та 16,7 (90% - 15,0 - 18,4) мсек при дозі 60 мг/добу.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Абсорбція практично повна і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 3 години після прийому. Біодоступність есциталопраму становить приблизно 80 %.

Розподіл

Очевидний об'єм розподілу (V_d) β становить приблизно 12–17 л / кг. Зв'язування з білками – менше 80 % та з його основними метаболітами.

Біотрансформація

Циталопрам метаболізується в активний деметилциталопрам, дидеметилциталопрам, циталопрам-N-оксиду і неактивні дезаміновані похідні пропіонової кислоти. Всі активні метаболіти також є СІЗЗС, хоча слабкішими, ніж початкова сполука. Незмінений циталопрам є основною сполукою у плазмі крові. Концентрації деметилциталопраму і дидеметилциталопраму, як правило, становлять 30–50 % і 5–10 % від концентрації циталопраму відповідно. Біотрансформація циталопраму опосередкована CYP2C19 (приблизно 38%), CYP3A4 (приблизно 31%) і CYP2D6 (приблизно 31%).

Елімінація.

Період напіввиведення становить близько 1½ дня, і системний плазматичний кліренс (Cl_s) циталопраму становить приблизно 0,3 - 0,4 л/хв, а оральний плазматичний кліренс (Cl_{oral}) – близько 0,4 л/хв.

Циталопрам виводиться головним чином через печінку (85%), а решта (15%) нирками; 12 - 23% добової дози виводиться з сечею у незміненому вигляді. Печінковий (залишковий) кліренс становить приблизно 0,3 л/хв, а нирковий кліренс – близько 0,05 - 0,08 л/хв.

Лінійність

Кінетика лінійна. Стабільна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 тижні від початку лікування. Середня концентрація 300 нмоль/л (165 – 405 нмоль/л) досягається при добовій дозі 40 мг.

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

У пацієнтів літнього віку період напіввиведення триває довше (1,5-3,75 доби) завдяки меншій швидкості метаболізму, а рівноважні стабільні концентрації приблизно в 2 рази вищі порівняно з такими у пацієнтів молодшого віку після прийому тієї ж дози.

Зниження функції печінки

У пацієнтів зі зниженням функції печінки циталопрам елімінується повільніше.

Показники періоду напіввиведення та рівноважних стабільних концентрацій приблизно в 2 рази перевищують такі ж показники при тій самій дозі у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Зниження функції нирок

У пацієнтів зі зниженням функції нирок легкого або помірного ступеня циталопрам елімінується повільніше, без значного впливу на фармакокінетику. Інформація щодо лікування пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) на сьогодні відсутня.

Поліморфізм

У дослідженнях *in vivo* у людей зі зниженою активністю ферменту CYP2D6 не було виявлено значущих змін концентрації циталопраму в плазмі крові.

У осіб зі зниженою активністю ферменту CYP2C19 спостерігали вдвічі більшу концентрацію циталопраму в плазмі крові. Тому при виявленні повільних метаболізаторів CYP2C19 у якості запобіжного заходу рекомендується, щоб початкова доза не перевищувала 10 мг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування депресій різної етіології та різних видів, профілактика рецидивів.

Лікування панічних розладів, з агорафобією або без неї.

Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин.

Сумісне застосування інгібіторів моноаміноксидази (ІМАО).

У деяких випадках відмічалися симптоми, схожі на такі як при серотоніновому синдромі.

Циталопрам не слід застосовувати пацієнтам, які супутньо отримують інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), у т. ч. селективний інгібітор МАО-В селегілін у добовій дозі, що перевищує 10 мг/добу.

Протипоказано застосовувати у перші два тижні після припинення застосування необоротного ІМАО. Після відміни оборотних інгібіторів моноаміноксидази, наприклад моклобеміду, циталопрам не слід призначати протягом часу, визначеного в інструкції для застосування оборотного ІМАО. Лікування ІМАО слід розпочинати не раніше як через 7 днів після припинення прийому циталопраму.

Циталопрам протипоказано застосовувати у поєднанні з лінезолідом, якщо немає засобів для ретельного контролю артеріального тиску.

Протипоказано застосовувати у поєднанні з пімозидом.

Циталопрам протипоказаний пацієнтам зі встановленим подовженим QT-інтервалом або вродженим синдромом подовженого QT.

Циталопрам протипоказано застосовувати з лікарськими препаратами, які, як відомо, подовжують інтервал QT.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Відомо про кілька випадків серотонінового синдрому при застосуванні циталопраму з моклобемідом та буспіроном.

Протипоказані комбінації

Одночасне застосування циталопраму та ІМАО може спричинити тяжкі небажані ефекти, в т.ч. серотоніновий синдром. Випадки серйозних та іноді летальних реакцій спостерігалися при застосуванні СИЗС у комбінації з ІМАО, в т.ч. із селегіліном, лінезолідом та моклобемідом, а також у пацієнтів, які розпочали прийом ІМАО невдовзі після припинення застосування СИЗС. Деякі випадки представлені з ознаками, що нагадують серотоніновий синдром. Симптоми небажаної взаємодії між циталопрамом та ІМАО: гіпертермія, ригідність, міоклонус, автономна нестійкість з можливими стрімкими змінами життєвих ознак, зміни ментального статусу у вигляді сплутаності свідомості, дратівливості, надзвичайної тривожності, що прогресують до деліріозного і коматозного стану.

Подовження QT-інтервалу

Дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки при застосуванні циталопраму та інших лікарських засобів, які подовжують QT-інтервал, не проводились. Не можна виключити адитивний ефект циталопраму та цих лікарських засобів.

Тому одночасне застосування циталопраму з лікарськими засобами, які подовжують QT-інтервал, наприклад з антиаритмічними засобами класу IA і III, антипсихотичними засобами (дериватами фенотіазину, пімозидом, галоперидолом), трициклічними антидепресантами, деякими антимікробними засобами (спарфлоксацином, моксифлоксацином, еритроміцином, пентамідином, антималярійними засобами, переважно галофантрином), деякими антигістамінними засобами (астемізолом, мізоластином) тощо, протипоказано.

Пімозид

Одночасне одноразове введення 2 мг пімозиду суб'єктам, які отримували рацемічний циталопрам у дозуванні 40 мг/добу протягом 11 днів, призводило до підвищення AUC та C_{max} пімозиду, хоча і не систематично протягом усього дослідження. Одночасне застосування пімозиду та циталопраму призводило до збільшення інтервалу QTc в середньому приблизно на 10 мсек.

З огляду на взаємодію циталопраму з низькими дозами пімозиду одночасне застосування протипоказане.

Комбінації, що потребують обережності

Лікарські засоби, що викликають гіпокаліємію/гіпомагнезіємію

Слід з обережністю одночасно застосовувати лікарські засоби, що індукують гіпокаліємію/гіпомагнезіємію, оскільки це може збільшувати ризик виникнення зловиясних аритмій

Селегілін (селективний ІМАО типу Б)

Дослідження фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії при одночасному введенні циталопраму (20 мг щодня) та селегіліну (10 мг на добу) (селективним інгібітором ІМАО) не показало клінічно значущих взаємодій.

Одночасне застосування циталопраму та селегіліну в добовій дозі понад 10 мг протипоказане.

Серотонінергічні лікарські засоби

Одночасне застосування з серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад, опіоїдами (включаючи трамадол) і триптанами (включаючи суматриптан і окситриптан) може призвести до посилення ефекту, пов'язаного з 5-гідрокситриптамином.

Поки не буде доступною додаткова інформація, одночасне застосування циталопраму та агоністів 5-гідрокситриптаміну, таких як суматриптан та інші триптани, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Літій та триптофан

У рамках досліджень сумісного застосування циталопраму з літійом взаємодій на рівні

фармакодинаміки не виявлено. Однак зафіксовано випадки посилення ефектів при застосуванні СІЗЗС з літієм і триптофаном, тому комбінацію циталопраму з цими засобами слід застосовувати з обережністю. Звичайний моніторинг рівнів літію слід продовжувати.

Звіробій

Можливі динамічні взаємодії між СІЗЗС і рослинними засобами з вмістом звіробою звичайного, у результаті чого збільшується ризик небажаних ефектів. Фармакокінетичні взаємодії не були досліджені.

Лікарські засоби, які впливають на згортання крові

Необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам, які лікуються одночасно антикоагулянтами, лікарськими засобами, що впливають на функцію тромбоцитів, такими як нестероїдні протизапальні препарати, ацетилсаліцилова кислота, дипіридамо́л і тиклопідин, або іншими препаратами (наприклад атипсовими антипсихотичними засобами, фенотіазинами, трициклічними антидепресантами), які можуть збільшити ризик кровотечі.

ЕСТ (електросудомна терапія)

Клінічних досліджень встановлення ризиків або переваг комбінованого застосування ЕСТ і циталопраму немає.

Алкоголь

Дослідження не довели небажаних фармакодинамічних взаємодій циталопраму з алкоголем, але комбінація СІЗЗС з алкоголем є небажаною.

Лікарські засоби, які знижують судомний поріг

СІЗЗС можуть знижувати судомний поріг. Комбінацію з іншими засобами, які знижують судомний поріг (наприклад з антидепресантами (трициклічними, СІЗЗС), нейролептиками (фенотіазинами, тіоксантами і бутирофенонами), мефлохіном, бупропіоном і трамаолом), слід застосовувати з обережністю.

Нейролептики

Досвід застосування циталопраму не виявив клінічно значимих взаємодій з нейролептиками. Однак, як і для інших СІЗЗС, не можна виключити фармакодинамічну взаємодію.

Фармакокінетичні взаємодії

Біотрансформація циталопраму в деметилциталопрам опосередковується системою цитохрому Р450: ізоферментами СYP2C19 (приблизно 38%), СYP3A4 (приблизно 31%) та СYP2D6 (приблизно 31%). Той факт, що циталопрам метаболізується більш ніж одним цитохромом, означає, що гальмування його біотрансформації є менш ймовірним, тому у разі одночасного застосування з іншими лікарськими засобами фармакокінетичні взаємодії малоймовірні.

Прийом їжі

Повідомлень про вплив прийому їжі на абсорбцію та інші фармакокінетичні властивості циталопраму немає.

Вплив інших засобів на фармакокінетику циталопраму

Комбінація з кетоконазолом (сильний інгібітор CYP3A4) не змінює фармакокінетику циталопраму.

Дослідження фармакокінетичної взаємодії літію та циталопраму не виявило жодних фармакокінетичних взаємодій.

Циметидин (сильний інгібітор CYP2D6, 3A4 і 1A2) спричиняє помірне підвищення середніх рівноважних рівнів циталопраму. При сумісному застосуванні циталопраму з циметидином рекомендується обережність, можлива корекція дози.

Одночасне застосування есциталопраму (активного енантіомера циталопраму) та омепразолу (інгібітора CYP2C19) в дозуванні 30 мг 1 раз на добу призводило до незначного збільшення концентрації циталопраму в плазмі крові (приблизно на 50%). Тому потрібна обережність при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP2C19 (наприклад омепразолом, езомепразолом, флуконазолом, флувоксаміном, лансопрозолем, тиклопідиним) або циметидином. На основі моніторингу побічних реакцій під час супутнього лікування, у разі необхідності можливе зменшення дози циталопраму.

Вплив циталопраму на інші лікарські засоби

Метопролол

Есциталопрам (активний енантіомер циталопраму) інгібує фермент CYP2D6.

Рекомендується з обережністю застосовувати циталопрам із препаратами, які метаболізуються в основному цим ферментом і мають вузький терапевтичний індекс. Це стосується, наприклад, флекаїніду, пропafenону та метопрололу (для лікування серцевої недостатності) та різних активних щодо центральної нервової системи препаратів, які метаболізуються переважно CYP2D6 (наприклад, антидепресанти, такі як дезипрамін, кломіпрамін та нортриптилін, або антипсихотичні засоби, такі як рисперидон, тіорідазин та галоперидол). Також може бути потрібне коригування дози. Одночасне застосування з метопрололом призводило до подвоєння рівня метопрололу в плазмі, але не до статистично значущого збільшення впливу метопрололу на артеріальний тиск та серцевий ритм.

Левомепромазин, дигоксин, карбамазепін

Циталопрам і диметилциталопрам є незначущими інгібіторами CYP2C9, CYP3A4 і CYP2E1 і лише слабкими інгібіторами CYP1A2, CYP2C19 і CYP2D6 порівняно з іншими CYP3A4, які, як відомо, є значущими інгібіторами.

Не спостерігалось жодних змін або лише дуже незначні зміни, що мали клінічне значення, при застосуванні циталопраму із субстратами CYP1A2 (клозапін і теофілін), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (іміпрамін та мефенітоїн), CYP2D6 (спартеїн, іміпрамін, амітриптилін, рисперидон) та CYP3A4 (варфарин, карбамазепін та його епоксидні метаболіти карбамазепін та триазолам).

Фармакокінетична взаємодія між циталопрамом та левомепромазином або дигоксином не спостерігається (це означає, що циталопрам не активує, не пригнічує Р-глікопротеїн).

Дезипрамін, іміпрамін

У фармакокінетичних дослідженнях вплив на рівні циталопраму або іміпраміну не спостерігався, хоча рівень дезипраміну, основного метаболіту іміпраміну, був збільшений. У разі поєднання дезипраміну з циталопрамом спостерігалось збільшення концентрації дезипраміну у плазмі крові. Може бути необхідним зниження дози дезипраміну.

Особливості застосування.

З обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, хворим з порушенням функцій нирок та печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Антидепресивний препарат не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Розлади поведінки, пов'язані із самогубством (спроба самогубства та думки про самогубство) та ворожістю (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів), частіше спостерігаються під час клінічних випробувань у дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Якщо, з огляду на клінічну потребу, приймається рішення про доцільність лікування, необхідно ретельно стежити за появою суїцидальних симптомів у пацієнта. Крім того, відсутні довгострокові дані щодо безпеки дітей та підлітків, які стосуються росту, дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку.

Парадоксальна тривожність

У деяких пацієнтів з панічними розладами на початку лікування можуть посилитися симптоми тривожності. Ця парадоксальна реакція зазвичай минає протягом перших двох тижнів після початку лікування. Для зменшення імовірності парадоксального тривожного ефекту рекомендується низька початкова доза.

Гіпонатріємія

При застосуванні СИЗЗС повідомлялося про гіпонатріємію – рідкісний побічний ефект, можливо пов'язаний з розладом секреції антидіуретичного гормону (SIADH), який зазвичай минав після припинення терапії. Група ризику включає переважно жінок літнього віку.

Ризик суїциду/ суїцидальних думок або клінічне погіршення

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, самопошкоджень та суїциду (суїцидальні дії та прояви). Такий ризик існує аж до досягнення значної ремісії. Оскільки полегшення стану може не відбутися протягом перших тижнів лікування, слід ретельно спостерігати за пацієнтом до встановлення значного полегшення. З клінічного досвіду відомо, що ризик суїциду може посилюватися на початкових етапах одужання.

Інші психічні порушення, з приводу яких призначається циталопрам, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних випадків. Крім того, такі стани можуть супроводжувати тяжкий депресивний розлад. Тому особливості застосування циталопраму стосуються також інших психічних розладів.

Пацієнти з суїцидальними спробами в анамнезі або вираженим рівнем суїцидальних ідей ще до початку лікування мають високий ризик суїцидальних спроб, думок, тому слід ретельно

моніторувати їхній стан протягом терапії. Крім того, існує вірогідність підвищеного ризику суїцидальної поведінки у молодих пацієнтів.

Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань за участю дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років, які приймають антидепресанти, порівняно з тими, хто приймає плацебо

Лікування пацієнтів, особливо тих, хто має високий ризик суїцидальної поведінки, слід супроводжувати уважним наглядом, надто на початку терапії та після змін дози.

Пацієнтів та їхніх близьких слід попереджати про необхідність уважного моніторингу будь-яких проявів клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичних змін у поведінці та негайно звернутися за медичною допомогою у разі розвитку таких симптомів.

Акатизія/ психомоторний неспокій

Застосування СИЗЗС/СИЗЗСН пов'язують з розвитком акатизії, що характеризується неприємним виснажливим відчуттям неспокою та непосидючості разом з нездатністю стояти чи сидіти на одному місці. Такий стан можливий протягом перших кількох тижнів лікування. Підвищення дозування для пацієнтів, з такими симптомами може бути шкідливим.

Манія

Слід з обережністю застосовувати циталопрам пацієнтам з манією/гіпоманією.

У пацієнтів з маніакально-депресивним розладом можлива зміна фази на маніакальну. Застосування циталопраму пацієнту з маніакальною фазою слід припинити.

Судоми

Існує потенційний ризик розвитку судом при застосуванні антидепресантів. Будь-якому пацієнту при розвитку судом або збільшенні їхньої частоти слід припинити застосування циталопраму. Слід уникати застосування циталопраму пацієнтам з нестабільною епілепсією і ретельно контролювати стан пацієнтів з контрольованою епілепсією. Циталопрам слід припинити, якщо спостерігається збільшення частоти нападів.

Цукровий діабет

У пацієнтів з цукровим діабетом застосування СИЗЗС може змінювати контроль глікемії.

У цьому випадку може виникнути потреба в корегуванні дози інсуліну та/або пероральних антидіабетичних препаратів.

Серотоніновий синдром

У рідкісних випадках при застосуванні СИЗЗС повідомлялося про серотоніновий синдром. Комбінація таких симптомів, як тривожність, тремор, міоклонус і гіпертермія, може означати розвиток такого стану. Лікування циталопрамом слід негайно припинити і розпочати симптоматичну терапію.

Серотонінергічні ліки

Циталопрам не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які спричиняють серотонінергічні ефекти, наприклад із триптанами (включаючи суматриптан та окситриптан), опіоїдами (включаючи трамадол) і триптофаном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Крововиливи

При прийомі СІЗЗС можливий розвиток та/або збільшення часу таких кровотеч, як екхімози, гінекологічні, шлунково-кишкові та інші шкірні або слизові кровотечі. СІЗЗС/ СІЗЗСН можуть збільшити ризик виникнення післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» і «Побічні реакції»).

Необхідно з обережністю призначати СІЗЗС, особливо тим пацієнтам, хто приймає одночасно засоби, що впливають на згортання крові, або інші засоби, які збільшують ризик кровотеч, а також пацієнтам із крововиливами в анамнезі.

ЕСТ (електросудомна терапія)

Клінічний досвід одночасного застосування СІЗЗС та ЕСТ обмежений, отже, рекомендується бути обережними.

Психоз

Лікування депресивних епізодів у пацієнтів із психозом може посилити психотичні симптоми.

Подовження інтервалу QT

Циталопрам спричиняє дозозалежне подовження QT-інтервалу. Випадки подовження QT-інтервалу та шлуночкової аритмії, у т.ч. піруетної тахікардії, повідомлялися протягом післяреєстраційного періоду переважно у жінок, пацієнтів з гіпокаліємією або існуючим подовженням QT-інтервалу, іншими серцевими захворюваннями.

Рекомендується застереження для пацієнтів зі значною брадикардією, нещодавнім гострим інфарктом міокарда або некомпенсованою серцевою недостатністю.

Електролітні порушення, наприклад гіпокаліємія та гіпомagneмія, підвищують ризик зловкісних аритмій та мають бути відкориговані перед тим, як розпочати лікування циталопрамом.

Перед тим як розпочати лікування циталопрамом, у пацієнтів зі стабільним серцевим захворюванням слід переглянути показники ЕКГ.

Слід провести ЕКГ та припинити застосування циталопраму, якщо протягом лікування з'являються ознаки серцевої аритмії.

Закритокутова глаукома

СІЗЗС, включаючи циталопрам, можуть впливати на розмір зіниці, що призводить до виникнення мідріазу. Цей мідріатичний ефект потенційно може звузити кут зору, що призводить до підвищення внутрішньоочного тиску та закритокутової глаукоми, особливо у схильних до цього пацієнтів. Тому циталопрам слід застосовувати з обережністю

пацієнтам з закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

Звіробій

Одночасне застосування циталопраму та рослинних засобів, які містять звіробій, може призвести до підвищення частоти побічних реакцій. Циталопрам і засоби, які містять звіробій, не слід застосовувати одночасно.

Симптоми відміни, які спостерігаються при припиненні лікування СИЗЗС

Зазвичай симптоми виникають після раптового припинення лікування циталопрамом.

Під час клінічного дослідження побічні прояви, які настали після припинення лікування, спостерігались і у подальшому у 40% пацієнтів, які отримували плацебо, на відміну від 20% пацієнтів, які приймали циталопрам.

Ризик симптомів відміни може залежати від кількох факторів, включаючи тривалість терапії, дозування та швидкість зменшення дози.

Найчастішими проявами є запаморочення, сенсорні розлади (включаючи парестезію), розлади сну, тривожність, нудота та/або блювання, тремор, сплутаність свідомості, підвищене потовиділення, головний біль, діарея, посилене серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і порушення зору. Зазвичай симптоми є незначними та минуцими, однак можуть мати тяжкий та/або тривалий перебіг у деяких пацієнтів.

Симптоми можуть виникнути в перші кілька днів після припинення терапії, однак повідомлялося про дуже рідкісні випадки таких симптомів, якщо прийом препарату пацієнтом був пропущений.

Такі симптоми взагалі минають протягом 2 тижнів, однак у деяких пацієнтів вони можуть тривати довший період (2–3 місяці або більше). Тому рекомендується поступове зменшення дози протягом кількох тижнів або місяців для припинення застосування препарату відповідно до потреб пацієнта.

Сексуальна дисфункція

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС) / інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ІЗЗСН) можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про тривалу сексуальну дисфункцію з симптомами, які тривали навіть після припинення застосування СИЗЗС/ІЗЗСН.

Допоміжні речовини

Таблетки містять моногідрат лактози. Хворим на рідкісні спадкові порушення у вигляді чутливості до галактози, недостатності лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

На підставі даних досліджень репродуктивної токсичності (фази I, II та III) немає причин для особливого занепокоєння щодо застосування циталопраму жінкам репродуктивного віку.

Вагітність

Велика кількість опублікованих даних про вагітних жінок (понад 2500 продемонстрованих результатів) свідчать про відсутність тератогенної фето- та неонатальної токсичності.

Циталопрам не слід призначати вагітним, за винятком випадків, коли після ретельного розгляду всіх недоліків і переваг була чітко доведена необхідність призначення препарату.

Рекомендується ретельне обстеження новонароджених, матері яких приймали циталопрам протягом періоду вагітності, особливо у III триместрі.

Слід уникати раптового припинення лікування.

У новонароджених, матері яких приймали CI33C/CI33CH на пізніх стадіях вагітності, можливе виникнення таких симптомів: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, температурна нестабільність, труднощі з вигодовуванням, блювання, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотонія, гіперрефлексія, тремор, нервові збудження, дратівливість, апатичність, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном.

Такі симптоми можуть розвинутиися як внаслідок надмірної серотонінергічної дії або бути симптомами відміни. У більшості випадків прояви ускладнень виникають безпосередньо або невдовзі (до 24 годин) після пологів.

Епідеміологічні дані засвідчили, що застосування CI33C вагітним, особливо на пізніх термінах вагітності, може підвищувати ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (до 5 випадків на 1000 вагітних за даними спостережень), яка виникає у загальній популяції у 1-2 випадках на 1000 вагітних.

Результати спостережень свідчать про підвищений ризик (у < 2 рази) післяпологової кровотечі після застосування CI33C або CI33CH протягом місяця до пологів (див. розділи «Побічні реакції» і «Особливості застосування»).

Лактація

Циталопрам проникає у грудне молоко. Доза, яку отримує немовля з молоком, становить приблизно 5 % від материнської щоденної дози циталопраму, розрахованої за масою тіла (мг/кг). Жодні або незначні наслідки спостерігалися у немовлят. Проте наявних даних недостатньо для оцінки ризику для дитини. Рекомендується обережність.

Фертильність

Дослідження на тваринах показали, що циталопрам може впливати на якість сперми. Досвід застосування деяких CI33C чоловікам свідчить, що вплив на якість сперми є оборотним. Досі вплив на фертильність людини не спостерігався.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Циталопрам має слабкий або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Пацієнтів, яким призначені психотропні препарати, слід попередити про деяке зниження загальної уваги і концентрації та про вплив препаратів на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим приймати циталопрам щоденно 1 раз на добу вранці або ввечері. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати незалежно від прийому їжі, але з достатньою кількістю рідини.

Якщо рекомендується дозування 10 мг, таблетку 20 мг слід розділити навпіл по роздільчій рисці.

Лікування депресії

На початку лікування дорослим потрібно приймати 20 мг препарату перорально один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта доза може бути збільшена максимально до 40 мг на добу.

Антидепресивний ефект зазвичай настає через 2–4 тижні. Лікування депресії є симптоматичним, а тому тривалим і повинно продовжуватися зазвичай ще протягом 6 місяців після одужання для запобігання рецидиву. У пацієнтів із рекурентною (уніполярною) депресією підтримуюча терапія може тривати протягом кількох років для попередження нових епізодів.

Панічний розлад

Для уникнення парадоксальних реакцій (див. розділ «Особливості застосування») рекомендується початкова доза 10 мг перед збільшенням дози до 20 мг на добу.

Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 40 мг на добу.

Максимальна ефективність циталопраму у лікуванні панічних розладів досягається приблизно після 3 місяців безперервного лікування і підтримується завдяки тривалому лікуванню.

Залежно від індивідуальної реакції пацієнта, лікування можна продовжувати протягом місяців.

Даних клінічних досліджень ефективності, що перевищують 6 місяців, недостатньо.

Лікування ОКР

Терапевтичний ефект при лікуванні ОКР настає через 2–4 тижні та посилюється з часом. Оскільки ОКР є хронічним захворюванням, пацієнтів слід лікувати протягом досить тривалого періоду, щоб гарантувати відсутність симптомів. Рекомендована початкова доза становить 20 мг. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта доза може бути збільшена максимально до 40 мг на добу.

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Доза повинна становити половину рекомендованої щоденної дози, тобто 10–20 мг на добу, початкова доза повинна становити 10 мг на добу. Максимальна рекомендована доза для пацієнтів літнього віку становить 20 мг.

Діти та підлітки (віком до 18 років)

Циталопрам не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років), тому що безпека та ефективність для цих вікових груп не встановлені.

Дозування при зниженій функції нирок

Дозові обмеження не обов'язкові у разі ниркової недостатності незначного чи середнього ступеня тяжкості. Рекомендується обережність при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв).

Дозування при зниженій функції печінки

Пацієнтам з ураженням печінки легкого або середнього ступеня тяжкості початкова рекомендована доза протягом 2 перших тижнів становить 10 мг. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта доза може бути збільшена максимально до 20 мг на добу. Рекомендується обережність та надзвичайно уважна титрація дози пацієнтам зі зниженою функцією печінки тяжкого ступеня. Ці пацієнти повинні проходити клінічний контроль.

Зниження функції CYP2C19

Пацієнтам зі зниженою функцією CYP2C19 початкова рекомендована доза протягом перших тижнів становить 10 мг на добу. Залежно від ефективності застосування та індивідуальної переносимості пацієнта доза може бути збільшена максимально до 20 мг на добу. 2

Симптоми відміни C133C

Слід уникати раптової відміни застосування. Якщо лікування циталопрамом припиняється, дозу слід поступово знижувати протягом щонайменше 1 або 2 тижнів для зменшення ризику реакцій відміни. При появі небажаних реакцій після зниження дози або припинення лікування слід розглянути можливість відновлення застосування у попередній дозі. Згодом можна продовжити знижувати дозу, але повільніше.

Діти.

Антидепресанти не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Суїцидальну поведінку (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) та ворожість (переважно агресію, опозиційну поведінку та гнів) частіше спостерігали в ході клінічних досліджень у дітей та підлітків, які приймали антидепресанти, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Якщо з клінічних міркувань рішення про призначення все ж таки прийнято, необхідно забезпечити уважне спостереження за появою суїцидальних симптомів у пацієнта. Крім того, відсутні

довгострокові дані щодо безпеки дітей та підлітків, які стосуються росту, дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку.

Передозування.

Токсичність. Вичерпні клінічні дані щодо передозування циталопрамом обмежені та в багатьох випадках поєднані з передозуванням іншими лікарськими засобами чи алкоголем. Повідомлялося про летальні випадки після передозування при застосуванні лише циталопраму; однак більшість летальних випадків пов'язано з передозуванням супутніми лікарськими засобами.

Симптоми: судоми, тахікардія, сонливість, подовження інтервалу QT, кома, блювання, тремор, артеріальна гіпотензія, зупинка серця, нудота, серотоніновий синдром, тривожність, брадикардія, запаморочення, серцева блокада, подовження QRS, артеріальна гіпертензія, мідріаз, піруетна тахікардія, ступор, підвищене потовиділення, ціаноз, гіпервентиляція, передсердна та шлуночкова аритмія.

Лікування. Специфічного антидоту не існує. Лікування є симптоматичним і підтримуючим. Слід промити шлунок, застосувати активоване вугілля, осмотичний проносний засіб (такий як натрію сульфат). При порушенні свідомості пацієнта слід інтубувати. Рекомендується моніторинг ЕКГ та життєвих показників.

ЕКГ-моніторинг рекомендований при передозуванні пацієнтам із застійною серцевою недостатністю/брадіаритміями, пацієнтам, які застосовують засоби, що подовжують QT-інтервал, або пацієнтам із порушеннями метаболізму, наприклад із печінковими розладами.

Побічні реакції.

Побічні ефекти циталопраму є мінущими та незначними. Частіше вони спостерігаються протягом 1 або 2 тижня лікування та поступово зникають.

Встановлена залежність таких симптомів від дози препарату: посилене потовиділення, сухість у роті, безсоння, сонливість, діарея, нудота та втома.

Частота побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням СИЗС та/або циталопрамом, які спостерігалися у ≥ 1 % пацієнтів у ході подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень або у післяреєстраційний період, визначається як: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$) або частота невідома (не може бути встановлена).

Система	Частота	Розлад
З боку системи крові та лімфатичної системи	Невідома	Тромбоцитопенія.
З боку імунної системи	Невідома	Гіперчутливість, анафілактичні реакції.

З боку ендокринної системи	Рідкісні	Порушення секреції антидіуретичного гормону.
	Невідома	Гіперпролактинемія.
Порушення метаболізму	Часті	Зниження апетиту, зниження маси тіла.
	Нечасті	Посилення апетиту, збільшення маси тіла.
	Рідкісні	Гіпонатріємія.
	Невідома	Гіпокаліємія.
Психічні розлади	Часті	Тривожність, зниження лібідо, неспокій, нервозність, сплутаність свідомості, аноргазмія (жінки), аномальні сновидіння, порушення концентрації уваги.
	Нечасті	Агресія, деперсоналізація, галюцинації, манія.
	Невідома	Панічні атаки, скреготіння зубами, неспокій, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка ¹ .
З боку нервової системи	Дуже часті	Безсоння, сонливість, тремор, в'ялість, нервозність, неспокій, головний біль.
	Часті	Парестезія, запаморочення, порушення уваги, дисгевзія, амнезія.
	Нечасті	Непритомність, екстрапірамідальні розлади, судоми.
	Рідкісні	Серотоніновий синдром, акатизія.
	Дуже рідкісні	Судоми grand mal, дискінезія.
	Невідома	Рухові порушення.
З боку органів зору	Часті	Розширення зіниць, затуманення зору.
З боку органів слуху	Часті	Дзвін у вухах.
З боку серця	Дуже часті	Посилене серцебиття.
	Часті	Тахікардія.
	Нечасті	Брадикардія.
	Невідома	Подовжений QT на ЕКГ, шлуночкові аритмії, у т.ч. torsade de pointes.
З боку судин	Часті	Ортостатична гіпотензія.
	Рідкісні	Кровотеча.
Респіраторні розлади	Часті	Позіхання, риніт.
	Нечасті	Кашель.
	Невідома	Носова кровотеча.
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часті	Сухість у роті, нудота, запор.
	Часті	Діарея, блювання, метеоризм, диспепсія, біль у животі, посилене слиновиділення.
	Рідкісні	Шлунково-кишкові кровотечі (в т.ч. ректальні).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасті	Аномальні показники функції печінки.
	Дуже рідкісні	Гепатит.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часті	Посилене потовиділення.
	Часті	Свербіж.
	Нечасті	Кропив'янка, облісіння, пурпура, фоточутливість.
	Рідкісні	Синці.
	Дуже рідкісні	Ангіоневротичний набряк.
З боку скелетно-м'язової системи	Часті	Артралгія, міалгія.
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Часті	Затримка сечовипускання.
З боку репродуктивної системи та грудних залоз	Часті	Розлади еякуляції, відсутність еякуляції, імпотенція.
	Нечасті	Менорагія (жінки).
	Дуже рідкісні	Галакторея.
	Невідома	Метрорагія, післяпологові кровотечі ² (жінки). Пріапізм (чоловіки).
Загальні розлади	Дуже часті	Астенія.
	Часті	Втома.
	Нечасті	Набряк, нездужання.
	Рідкісні	Гіпертермія.

Кількість пацієнтів: Циталопрам / плацебо = 1346/545

¹ Про випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки повідомлялося протягом лікування циталопрамом або невдовзі після його припинення.

² Про такі випадки повідомлялося для терапевтичного класу C133C або C133CH (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Особливості застосування»).

Переломи кісток

Епідеміологічні дослідження, переважно за участю пацієнтів віком понад 50 років, демонструють підвищений ризик переломів кісток при застосуванні трициклічних антидепресантів і препаратів класу C133C. Механізм цього явища невідомий.

Подовження QT-інтервалу

Про випадки подовження інтервалу QT і шлуночкової аритмії, в т.ч. піруетної тахікардії, повідомлялося протягом післяреєстраційного періоду переважно у жінок, пацієнтів з гіпокаліємією або існуючим подовженням QT-інтервалу з іншими серцевими захворюваннями.

Симптоми відміни, які спостерігаються при припиненні лікування C133C

Припинення лікування циталопрамом (особливо раптове) зазвичай призводить до

симптомів відміни. Запаморочення, сенсорні розлади (включаючи парестезію), розлади сну (включаючи безсоння і яскраві сновидіння), ажитація або тривожність, нудота та/або блювання, тремор, сплутаність свідомості, пітливість, головний біль, діарея, серцебиття, емоційна нестійкість, дратівливість та розлади зору є найчастішими реакціями.

Як правило, ці симптоми мають легку або помірну тяжкість, є минуцими, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими та/або тривалими. У зв'язку з цим рекомендується поступове зменшення дози, коли лікування циталопрамом більше не потрібне.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 28 (14×2) у блістерах у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Х. Лундбек А/С (H. Lundbeck A/S).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оттіліавей, 9, 2500, Валбі, Данія (Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark).