

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от « 15 » -03- 2021 г. № 267

Инструкция

по медицинскому применению лекарственного средства

КЛОФРАНИЛ

(Clofranil)

МНН: кломипрамин (clomipramine).

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка содержит: кломипрамина гидрохлорид - 25 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, тальк очищенный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А), бриллиантовый голубой (Е 133);

оболочка: гипромеллоза 2910 (Метоцел Е5), полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е171), тальк очищенный, бриллиантовый голубой (Е 133).

Описание

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, с разделительной риской с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Разделительная риска на поверхности таблетки не предназначена для ее деления на дозы.

Риска предназначена для деления таблетки на две части с целью удобства приема лекарственного средства в случае, когда не удастся проглотить таблетку целиком.

Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессанты.

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.

Код АТХ: N06AA04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кломипрамин ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина(5-НТ), высвобождающихся в синаптическую щель, причем наиболее важным является подавление обратного захвата серотонина. Кломипрамин оказывает также альфа₁-адренолитическое, антихолинергическое и антигистаминное действие.

Кломипрамин воздействует на депрессивный симптом в целом, особенно на такие его проявления, как психомоторная заторможенность, угнетенное настроение, тревожность. Клинический эффект отмечается через 2-3 недели лечения.

Кломипрамин оказывает также специфическое воздействие при обсессивно-компульсивных расстройствах.

Действие кломипрамина при хронических болевых синдромах, как обусловленных, так и не обусловленных соматическими заболеваниями, связывают с облегчением передачи нервного импульса, опосредуемой серотином и норадреналином.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь кломипрамин полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Системная биодоступность составляет около 50%, это связано с выраженным

метаболизмом при «первом прохождении» через печень, приводящем к образованию метаболита N-дезметилкломипрамина. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность кломипрамина. Возможно лишь некоторое замедление его абсорбции и, следовательно, увеличение времени достижения C_{max} в плазме крови.

При ежедневном приеме препарата в дозе 75 мг в сутки C_{ss} кломипрамина в плазме устанавливается в диапазоне от 20 до 175 нг/мл. Значения C_{ss} активного метаболита N-дезметилкломипрамина на 40-85% выше, чем концентрация кломипрамина.

Распределение

Связывание кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97,6%. Кажущийся V_d составляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрация кломипрамина в спинномозговой жидкости составляет около 2% от уровня его в плазме крови. Кломипрамин проникает в материнское молоко, где определяется в концентрациях, близких к концентрациям в плазме крови.

Метаболизм

Кломипрамин в основном выводится в виде метаболитов. Основной путь метаболизма - деметилирование до активного метаболита N-дезметилкломипрамина с последующим гидроксилированием и конъюгацией N-дезметилкломипрамина с кломипрамином. В деметилировании участвуют несколько изоферментов цитохрома P₄₅₀, в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Элиминация обоих активных компонентов осуществляется путем гидроксилирования, которое катализируется CYP2D6.

Выведение

2/3 от однократной дозы кломипрамина выводится в виде водорастворимых конъюгатов с мочой и 1/3 дозы - с калом. В неизмененном виде с мочой выводится около 2% от принятой дозы кломипрамина и около 0,5% дезметилкломипрамина.

$T_{1/2}$ из плазмы для кломипрамина составляет в среднем 21 часа (12 - 36 часов), а дезметилкломипрамина - в среднем 36 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, вне зависимости от используемой дозы, вследствие снижения интенсивности метаболизма концентрация кломипрамина в плазме крови выше, чем у пациентов более молодого возраста.

Данных о влиянии нарушений функции печени и почек на фармакокинетические параметры кломипрамина до настоящего времени не получено.

Показания к применению

Взрослые

- Депрессивные состояния различной этиологии и с различной симптоматикой, особенно когда необходимо седативное действие.
- Обсессивно-компульсивные расстройства.
- Фобические состояния и панические атаки.
- Катаплексия, сопутствующая нарколепсии.
- Хронический болевой синдром.

Дети и подростки

- Обсессивно-компульсивные расстройства.
- Ночной энурез (у детей старше 6 лет и только при условии исключения органических причин заболевания).

В настоящее время не получено достаточных доказательств эффективности и безопасности применения кломипрамина у детей и подростков при лечении депрессивных состояний, фобий и панических атак, катаплексии, сопутствующей нарколепсии. Поэтому применение кломипрамина у детей и подростков в возрасте до 18 лет при этих показаниях не рекомендуется.

Способ применения и режим дозирования

Таблетки принимают внутрь.

Разделительная риска на поверхности таблетки не предназначена для ее деления на дозы.

Риска предназначена для деления таблетки на две части с целью удобства приема лекарственного средства в случае, когда не удастся проглотить таблетку целиком.

Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию (см. раздел “Меры предосторожности”).

Режим дозирования и способ применения препарата устанавливают индивидуально с учетом состояния пациента и тяжести заболевания. Цель лечения состоит в достижении оптимального эффекта при применении как можно более низких доз препарата и осторожном их повышении. Следует соблюдать особую осторожность при повышении доз у пациентов пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше) и подростков, которые в целом более чувствительны к кломипрамину, чем пациенты среднего возраста (см. раздел “Меры предосторожности”).

Оптимальную дозу следует продолжать принимать в качестве поддерживающей терапии. Пациенты с рецидивирующей депрессией в анамнезе требуют поддерживающего лечения в течение более длительного времени в зависимости от степени риска рецидива. Продолжительность поддерживающего лечения и необходимость дальнейшего лечения следует периодически пересматривать. Для предупреждения возможного удлинения интервала QT и развития серотонинергических токсических реакций рекомендуемая доза кломипрамина не должна быть превышена. Если одновременно с кломипрамином пациент принимает другие лекарственные средства, способные удлинить интервал QT, или серотонинергические препараты, следует проявлять осторожность при увеличении дозы кломипрамина (см. разделы “Меры предосторожности” и “Взаимодействие с другими лекарственными средствами”).

Не следует резко прекращать прием кломипрамина, так как это может привести к нежелательным последствиям. После длительного лечения кломипрамином дозу следует снижать постепенно под тщательным наблюдением врача.

Депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство и фобии

Начальная суточная доза кломипрамина для взрослых - 2-3 таблетки по 25 мг. Затем в течение первой недели лечения дозу препарата постепенно повышают, например, на 25 мг каждые несколько дней (в зависимости от переносимости), до достижения суточной дозы 4-6 таблеток по 25 мг кломипрамина. В тяжелых случаях суточная доза кломипрамина может составлять 250 мг (максимальная суточная доза).

После улучшения состояния пациента переходят на суточную дозу 2-4 таблетки по 25 мг кломипрамина.

Панические атаки, агорафобия

Начальная суточная доза кломипрамина составляет 10 мг. Затем, в зависимости от переносимости препарата, его дозу повышают до достижения желаемого эффекта. Суточная доза кломипрамина в значительной степени варьирует и может составлять от 25 мг до 100 мг. При необходимости возможно повышение дозы до 150 мг в сутки. Рекомендуются не прекращать лечение в течение, по крайней мере, в течение 6 месяцев, медленно снижая в течение этого времени поддерживающую дозу препарата.

Катаплексия, сопутствующая нарколепсии

Суточная доза кломипрамина у взрослых составляет 25-75 мг.

Хронические болевые синдромы

Режим дозирования устанавливают индивидуально. Суточная доза кломипрамина в значительной степени варьирует и может составлять от 10 мг до 150 мг. При этом следует учитывать сопутствующий прием анальгетических средств и возможность уменьшения дозы последних.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Поскольку пожилые пациенты более чувствительны к кломипрамину, чем пациенты среднего возраста, увеличение дозы кломипрамина у пожилых пациентов должно быть более осторожным (см. раздел "Меры предосторожности"). Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Затем постепенно, примерно в течение 10 дней, суточную дозу препарата повышают до оптимального уровня, который составляет 30-50 мг. Оптимальная доза сохраняется до полного завершения лечения.

Компульсивные расстройства у детей и подростков

Подростки, как правило, более чувствительны к кломипрамину, чем пациенты среднего возраста. Поэтому кломипрамин следует назначать, а также увеличивать дозу, этим пациентам с осторожностью (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "Меры предосторожности"). Имеются ограниченные клинические данные о краткосрочном лечении детей в возрасте старше 10 лет и подростков.

Начальная доза составляет 25 мг в сутки. В течение первых 2-х недель дозу постепенно повышают, с учетом переносимости, до достижения суточной дозы либо равной 100 мг, либо вычисленной из расчета 3 мг/кг массы тела - в зависимости от того, какая доза меньше. В течение последующих нескольких недель дозу продолжают постепенно повышать до достижения максимальной суточной дозы либо равной 200 мг, либо вычисленной из расчета 3 мг/кг массы тела - в зависимости от того, какая доза меньше.

Ночной энурез у детей и подростков (назначают только детям 6 лет и старше)

Начальная суточная доза кломипрамина для детей в возрасте:

- 6-8 лет: 2-3 таблетки по 10 мг;
- 9-12 лет: 1-2 таблетки по 25 мг;
- старше 12 лет: 1-3 таблетки по 25 мг.

Применение более высоких доз показано тем пациентам, у которых полностью отсутствует клинический эффект после 1 недели лечения.

Лечение должно длиться максимум 3 месяца, доза препарата должна уменьшаться постепенно.

Обычно вся суточная доза препарата назначается в один прием после ужина, но в тех случаях, когда непроизвольное мочеиспускание отмечается в ранние ночные часы, часть дозы кломипрамина назначают раньше - в 16 часов.

При лечении детей и подростков необходимо соблюдать меры предосторожности в отношении риска суицида (см. раздел "Меры предосторожности").

Нет опыта применения кломипрамина для лечения детей в возрасте до 6 лет.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Кломипрамин следует назначать с осторожностью пациентам с почечной и печеночной недостаточностью, так как это может привести к увеличению концентрации метаболитов кломипрамина в плазме крови (см. раздел "Меры предосторожности" и "Фармакокинетика").

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кломипрамину или любым другим ингредиентам препарата, перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина.
- Одновременное применение антиаритмических средств, таких как хинидин и пропafenон, которые являются мощными ингибиторами CYP2D6 и не могут сочетаться с трициклическими антидепрессантами.
- Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), а также период менее 14 дней до и после их применения. Противопоказано также одновременное применение селективных ингибиторов МАО-А обратимого действия, например, моклобемида, а также неселективных ингибиторов МАО-А обратимого действия, например, линезолида (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Врожденный синдром удлинения QT-интервала.

Кломипрамин не рекомендуют назначать, если имеет место:

- острая интоксикация препаратами центрального действия, такими как снотворные средства, анальгетики, нейролептики или алкоголь
- острая задержка мочи
- острый бред
- закрытоугольная глаукома
- гипертрофия предстательной железы с задержкой мочи
- стеноз привратника
- паралитическая кишечная непроходимость.

Меры предосторожности

Риск суицида

Депрессия связана с повышенным риском суицидального мышления, самоповреждения и самоубийства. При антидепрессивной терапии это может привести к усилению мыслей о самоубийстве и самоубийства.

Кломипрамин не следует использовать для лечения депрессии у детей и подростков в возрасте до 18 лет. В исследованиях эффективности лечения депрессии в этой возрастной группе трициклическими антидепрессантами не выявлено терапевтического эффекта.

Исходя из опубликованных результатов исследований по совместному применению кломипрамина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и аналогичных СИОЗС препаратов, существует повышенный риск суицида при лечении депрессии у детей, подростков и молодых людей в возрасте до 25 лет. Подобный эффект нельзя исключить при одновременном применении кломипрамина и других антидепрессантов, для которых данные исследований отсутствуют.

Поэтому пациенты, принимающие антидепрессанты, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития симптомов депрессии, особенно суицидального поведения, беспокойства и/или акатизии (внутреннее беспокойство, психомоторное возбуждение), особенно в начале лечения и при изменении дозы препарата. Даже после того, как лечение завершено, пациенты должны оставаться под наблюдением, так как вышеуказанные симптомы могут развиваться как признаки синдрома отмены, так и как признаки рецидива.

Другие психиатрические заболевания (например, депрессия) также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения, и поэтому необходимы такие же меры предосторожности, как и при лечении депрессии. Члены семьи и опекуны пациентов должны контролировать появление других психических симптомов (см. "Побочное действие") и суицидального поведения у больного и немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Применение антидепрессантов не приемлемо для предотвращения госпитализации, необходимой при суицидах. В начале лечения антидепрессанты следует назначать в наименьшей дозе, чтобы уменьшить риск суицида.

Что касается риска фатальной передозировки, при применении кломипрамина зафиксировано меньше смертей от передозировки, чем при применении других трициклических антидепрессантов. Кломипрамин следует назначать в минимальной количестве таблеток, что позволит оптимально контролировать состояние пациента и снизить риск передозировки.

Другие психические эффекты

У многих пациентов с паническими атаками симптомы тревоги проявляются в начале лечения кломипрамином. Это парадоксальное увеличение тревожности особенно заметно в первые дни лечения и обычно уменьшается в течение двух недель.

У отдельных пациентов с психозом, получавших трициклические антидепрессанты, наблюдалась активация психоза. Из-за активирующего эффекта трициклических антидепрессантов они могут усугубить тревогу, внутреннее волнение у возбужденных пациентов и пациентов с симптомами сочетанной психозом.

У пациентов с биполярными аффективными расстройствами, получавшими трициклические антидепрессанты, гипоманиакальные или маниакальные эпизоды отмечались во время депрессивной фазы. В таких случаях может потребоваться снижение дозы или прекращение применения кломипрамина, а также введение антипсихотических препаратов. При необходимости лечение кломипрамином в низких дозах можно возобновить.

У предрасположенных пациентов и пациентов пожилого возраста трициклические антидепрессанты могут провоцировать развитие лекарственных делириозных психозов, преимущественно в ночное время. После отмены препарата указанные расстройства проходят в течение нескольких дней.

Судороги

Известно, что трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому кломипрамин должен применяться с особой осторожностью у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, повреждениях головного мозга различной этиологии, одновременном использовании нейрорепрессивных средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог на фоне применения кломипрамина зависит от дозы препарата. В связи с этим не следует превышать рекомендуемую суточную дозу кломипрамина.

Одновременное применение трициклических антидепрессантов и электрошоковой терапии должно проводиться только при тщательном наблюдении за пациентом.

Антихолинергические эффекты

Из-за его антихолинергических свойств, кломипрамин следует назначать с осторожностью пациентам с повышенным внутриглазным давлением, закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы).

Вследствие антихолинергического действия, свойственного трициклическим антидепрессантам, возможно снижение слезоотделения и накопление слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Серотониновый синдром

Из-за риска развития серотонинергических токсических реакций следует придерживаться рекомендуемой дозы кломипрамина. Серотониновый синдром проявляется такими симптомами, как гиперпирексия, миоклонус, беспокойство, эпилептические судороги, делирий и кома. Возникновение этих симптомов может быть связано с приемом серотонинергических препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты, препараты лития, триптаны, L-триптофан, трамадол, фентанил, гиперикум, сибутрамин (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). При необходимости назначения флуоксетина, рекомендуется делать двух-трехнедельный перерыв между применением кломипрамина и флуоксетина (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Сердечно-сосудистая система

С особой осторожностью следует назначать Анафранил пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, с сердечно-сосудистой недостаточностью, нарушениями внутрисердечной проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой

I-III степени) или аритмиями. У таких пациентов, так же как и у пациентов пожилого возраста, необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и ЭКГ.

При применении кломипрамина в повышенных дозах или в том случае, если концентрация кломипрамина в плазме превышает среднюю терапевтическую, существует риск удлинения интервала QTc и возникновения атипичной желудочковой тахикардии. Это также проявляется при сочетании кломипрамина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). В связи с этим необходимо избегать совместного приема кломипрамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию. Также необходимо избегать совместного приема кломипрамина с препаратами, вызывающими удлинение интервала QTc.

Известно, что гипокалиемия является фактором риска удлинения интервала QTc и возникновения "torsades de pointes". Таким образом, гипокалиемию следует лечить до начала приема кломипрамина, а кломипрамин следует использовать с осторожностью в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина и диуретиками (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Перед началом терапии кломипрамином рекомендуется измерить артериальное давление (АД), поскольку у пациентов с ортостатической гипотензией или лабильностью сердечно-сосудистой системы может отмечаться резкое снижение АД.

Особые группы пациентов и долгосрочная терапия

Следует проявлять осторожность у пациентов с хроническим запором. Паралитическая непроходимость кишечника может возникать во время лечения трициклическими антидепрессантами, особенно у пожилых и прикованных к постели пациентов.

У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью рекомендуется контролировать ферменты печени и функцию почек, а также, при необходимости, регулярно определять концентрацию кломипрамина и его метаболитов в плазме крови.

Следует проявлять осторожность при назначении трициклических антидепрессантов пациентам с тяжелыми заболеваниями печени и опухолями надпочечников (например, феохромоцитомы, нейробластома), поскольку трициклические антидепрессанты могут спровоцировать гипертонический криз у этих пациентов.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, страдающих гипертиреозом, или получающих препараты гормонов щитовидной железы, поскольку антихолинергические эффекты обычно способствуют увеличению нежелательных кардиологических эффектов.

Имеются сообщения об увеличении количества случаев кариеса зубов и поражении слизистой оболочки полости рта при длительном применении трициклических антидепрессантов. Поэтому рекомендуется проводить регулярные осмотры стоматолога при длительной терапии.

Отсутствуют данные о безопасности долгосрочного применения у детей и подростков - с точки зрения роста, созревания и развития когнитивных способностей и развития поведения.

Аллергические реакции

Наблюдались отдельные случаи анафилактического шока. Следует соблюдать осторожность при внутривенном введении.

Содержание лейкоцитов в крови

Хотя об изменении уровня лейкоцитов в период лечения кломипрамином сообщалось лишь в отдельных случаях, рекомендуется периодическое исследование состава периферической крови и внимание к таким симптомам, как лихорадка и боль в горле, особенно в первые месяцы терапии или при длительном применении препарата. Прием препарата следует прекратить в случае снижения уровня нейтрофилов ниже нормы.

Анестезия

Перед проведением общей или местной анестезии следует предупредить анестезиолога о том, что пациент принимает кломипрамин.

Повышение температуры тела

Имеются отдельные сообщения о развитии гипертермии на фоне одновременного применения кломипрамина и нейролептиков (симптом злокачественного нейролептического синдрома).

Прекращение лечения

Следует избегать резкой отмены кломипрамина, так как это может привести к побочным реакциям. Если принято решение прекратить лечение, препарат следует отменять постепенно, настолько быстро, насколько это позволяет клиническая ситуация. При этом необходимо учитывать, что резкая отмена препарата может сопровождаться развитием определенных симптомов (см. раздел "Побочное действие").

Лактоза

Клофранил (таблетки покрытые оболочкой) содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как тяжелая лактазная недостаточность или малабсорбция глюкозы-галактозы, а также недостаточность изомальтазы сукразы, Клофранил не назначают.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Не следует назначать кломипрамин в течение, как минимум, 2-х недель после отмены ингибиторов МАО из-за риска развития таких тяжелых симптомов и состояний, как гипертонический криз, повышение температуры тела, а также симптомов серотонинового синдрома (миоклонус, агитация, судороги, делирий, бред, кома). Такого же правила следует придерживаться в том случае, если ингибитор МАО назначается после предшествующего лечения кломипрамином. В любом из этих случаев начальные дозы кломипрамина или ингибиторов МАО должны быть низкими, их следует повышать постепенно, под постоянным контролем эффектов препарата (см. раздел "Противопоказания").

Существующий опыт показывает, что кломипрамин может быть назначен не ранее, чем через 24 часа после отмены ингибиторов МАО-А обратимого действия, таких как моклобемид. Но если ингибитор МАО-А обратимого действия назначается после отмены кломипрамина, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели.

Линейсолид (антибиотик) является неселективным обратимым ингибитором МАО и поэтому не должен использоваться у пациентов, получающих кломипрамин.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Совместное применение кломипрамина с данными средствами может привести к усилению действия на серотониновую систему.

Серотонинергические препараты

При одновременном применении кломипрамина с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, трициклические антидепрессанты или литий - может развиваться серотониновый синдром (см. разделы "Способ применения и режим дозирования" и "Меры предосторожности").

При необходимости назначения флуоксетина рекомендуется делать 2-3 недельный перерыв между применением кломипрамина и флуоксетина - закончить применение флуоксетина за 2-3 недели до начала терапии кломипрамином или назначить флуоксетин через 2-3 недели после окончания лечения кломипрамином.

Блокаторы адренергической нейрональной передачи

Кломипрамин может снижать или полностью устранять антигипертензивное действие гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и альфа-метилдопы. Поэтому в тех случаях, когда одновременно с приемом кломипрамина требуется лечение артериальной гипертензии, следует применять лекарственные средства других классов (например, вазодилататоры или бета-адреноблокаторы).

Симпатомиметические средства

Кломипрамин может усиливать действие на сердечнососудистую систему адреналина, норадреналина, изопреналина, эфедрина и фенилэфрина (в том числе и тогда, когда эти вещества входят в состав местных анестетиков).

Средства, угнетающие ЦНС

Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие алкоголя и других средств, обладающих угнетающим влиянием на ЦНС (например, барбитуратов, бензодиазепинов или средств для наркоза).

Антихолинергические средства

Трициклические антидепрессанты могут потенцировать действие антихолинергических средств (например, фенотиазинов, антипаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, антигистаминных препаратов) на орган зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь. Существует риск развития гипертермии.

Диуретики

Одновременный прием кломипрамина и диуретиков может привести к развитию гипокалиемии, что в свою очередь повышает риск удлинения интервала QTc и возникновения атипичной желудочковой тахикардии ("torsades de pointes"). Гипокалиемию следует компенсировать до начала приема кломипрамина.

Вероятно, необходимо компенсировать любые электролитные нарушения (особенно гипомagneмию), которые могут иметь место до начала лечения кломипрамином.

Фармакокинетическое взаимодействие

Кломипрамин в основном выводится в виде метаболитов. Основной путь метаболизма - деметилирование - до активного метаболита N-десметилкломипрамина с последующим гидроксилированием и конъюгацией N-десметилкломипрамина с кломипрамином. В деметилировании участвуют несколько изоформ цитохрома P450, в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Элиминация обоих активных компонентов осуществляется путем гидроксилирования, которое катализируется CYP2D6. Совместный прием с ингибиторами изоформы CYP2D6 может привести к повышению концентраций обоих активных компонентов до трехкратной величины у лиц с фенотипом быстрого метаболизатора дебризохина/спартеина. При этом у данных пациентов метаболизм снижается до уровня, характерного для лиц с фенотипом слабого метаболизатора. Предполагается, что совместный прием с ингибиторами изоформ CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к повышению концентрации кломипрамина и снижению концентрации N-десметилкломипрамина, так что общий фармакологический эффект не обязательно изменяется.

□ Ингибиторы MAO (например моклобемид) противопоказаны при приеме кломипрамина, так как *in vivo* они являются сильными ингибиторами CYP2D6.

□ Антиаритмические препараты (например хинидин и пропафенон) не следует применять совместно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются сильными ингибиторами CYP2D6.

□ Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин или сертралин) ингибируют CYP2D6, другие препараты указанной группы (флувоксамин) ингибируют также CYP1A2, CYP2C19, что может привести к увеличению концентрации кломипрамина в плазме крови и развитию соответствующих нежелательных эффектов. Наблюдалось 4-кратное увеличение равновесной концентрации кломипрамина при совместном приеме с флувоксамин, в то время как концентрация N-

десметилкломипрамина снижалась в 2 раза (см. разделы “Способ применения и режим дозирования” и “Меры предосторожности”).

□ Совместное применение нейрорептиков (например фенотиазины) может приводить к увеличению концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, снижению судорожного порога и возникновению судорог. Сочетание кломипрамина с тиоридазином может привести к развитию тяжелых нарушений сердечного ритма.

□ Тербинафин, принимаемый внутрь, является мощным ингибитором CYP2D6 и при совместном применении может приводить к увеличению времени экспозиции и накоплению кломипрамина и его N-деметилованного метаболита. Поэтому при совместном назначении кломипрамина и тербинафина может потребоваться корректировка дозы.

□ Совместное применение с блокатором гистаминовых H₂-рецепторов циметидином (который является ингибитором некоторых изоформ цитохрома P450, в том числе CYP2D6 и CYP3A4) может приводить к увеличению концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, в связи с чем требуется снижение дозы последних.

□ Не имеется данных, подтверждающих взаимодействие между кломипрамином (в дозе 25 мг в сутки) и пероральных контрацептивов (15 или 30 мкг этинилэстрадиола в сутки) при постоянном приеме последних. Нет данных о том, что эстрогены являются ингибиторами CYP2D6 - основного фермента, участвующего в элиминации кломипрамина, поэтому нет оснований ожидать их взаимодействия. Хотя при одновременном применении трициклического антидепрессанта имипрамина и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки), в некоторых случаях сообщалось об усугублении побочных эффектов и усилении терапевтического эффекта антидепрессанта. Неизвестно, являются ли эти данные значимыми в отношении одновременного применения кломипрамина и эстрогенов в низких дозах. При совместном применении трициклических антидепрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки) рекомендуется мониторинг терапевтического действия антидепрессантов, и при необходимости - коррекция режима дозирования.

□ Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов, возможно за счет подавления их метаболизма. При совместном применении указанных препаратов возможно повышение концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, при этом может потребоваться снижения дозы последних.

□ Одновременное применение вальпроата и кломипрамина может ингибировать метаболизм CYP2C и / или фермент UGT и, таким образом, увеличивать уровни кломипрамина и десметилкломипрамина в плазме крови.

□ Одновременный прием кломипрамина и грейпфрута, грейпфрутового или клюквенного сока может изменить концентрацию кломипрамина в плазме крови.

□ Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагуляционное действие кумаринов (например варфарина), возможно путем ингибирования их метаболизма (CYP2C9). Не имеется данных, доказывающих способность кломипрамина ингибировать метаболизм антикоагулянтов (варфарина). Тем не менее, при использовании этого класса лекарственных средств рекомендуется мониторинг концентрации протромбина в плазме крови.

□ Совместный прием кломипрамина и индукторов цитохрома P450, особенно CYP3A4, CYP2C19 и/или CYP1A2, может приводить к повышению метаболизма и снижению эффективности кломипрамина.

□ Совместный прием кломипрамина и индукторов CYP3A и CYP2C, таких как рифампицин или противосудорожные лекарственные средства (например барбитураты, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), может привести к снижению концентрации кломипрамина в плазме крови.

□ Известные индукторы CYP1A2 (например никотин/другие компоненты сигаретного дыма) снижают концентрацию трициклических антидепрессантов в плазме крови. Равновесная концентрация кломипрамина у курящих сигареты лиц в 2 раза ниже таковой у некурящих (концентрация N-десметилкломипрамина не менялась).

Кломипрамин *in vivo* и *in vitro* ($K_i=2,2 \mu\text{M}$) ингибирует активность CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрацию одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием CYP2D6, у лиц с фенотипом сильного метаболизатора.

□ Одновременное применение ионообменных смол (например холестирамина или колестипола) может привести к снижению уровня кломипрамина в плазме крови. Рекомендуется принимать холестирамин или колестипол через 2 часа после приема кломипрамина, либо принимать кломипрамин через 4-6 часов после приема ионообменной смолы.

□ Одновременное применение кломипрамина и препаратов зверобоя (*Hypericum perforatum*) может привести к снижению уровня кломипрамина в плазме крови.

Побочное действие

Наблюдающиеся нежелательные явления на фоне приема кломипрамина обычно слабо выраженные и транзиторные, проходят в ходе продолжения лечения или после снижения дозы кломипрамина. Они не всегда коррелируют с концентрацией активного вещества в плазме крови или с дозой препарата. Некоторые нежелательные явления, такие как чувство усталости, нарушения сна, житация, тревожность, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии.

В случае развития серьезных реакций со стороны нервной системы или психического статуса кломипрамин должен быть отменен.

Пожилые пациенты в возрасте старше 65 лет

Клинические исследования у данной группы пациентов не проводились. Пожилые пациенты в возрасте старше 65 лет особенно чувствительны к действию кломипрамина на нервную систему, сердечно-сосудистую систему, на психический статус, а также на антихолинергический эффект кломипрамина. Метаболизм и выведение лекарственных средств в этом возрасте могут замедляться, что приводит к повышению концентраций препаратов в плазме крови при использовании терапевтических доз.

Нежелательные реакции перечислены по частоте их развития, начиная с самых частых: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($1/100 - 1/10$), иногда ($1/1000 - 1/100$), редко ($1/10000 - 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Очень редко: лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, пурпура.

Со стороны иммунной системы

Очень редко: аллергический альвеолит (пневмонит) с или без эозинофилии, системные анафилактические/ анафилактоидные реакции, включая гипотензию.

Со стороны эндокринной системы

Очень часто: сухость во рту, потливость, нарушение мочеиспускания.

Часто: приливы, мидриаз.

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Метаболизм и расстройства питания

Очень часто: увеличение массы тела.

Психические расстройства

Очень часто: сонливость, преходящая усталость, беспокойство, повышенный аппетит.

Часто: спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревога, возбуждение, бессонница, мания, гипомания, агрессивность, нарушение памяти, зевота, поведенческие изменения, ночные кошмары, усиление депрессии, нарушение концентрации внимания.

Нечасто: активация психотических симптомов.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, тремор, головная боль, миоклонус.

Общие: делирий, нарушение речи, парестезии, мышечная слабость, повышение тонуса мышц.

Нечасто: судороги, атаксия.

Очень редко: изменения электроэнцефалограммы, гиперпирексия, экстрапирамидные симптомы (в том числе поздняя дискинезия), повышение температуры тела, злокачественный нейролептический синдром.

Органы зрения

Очень часто: нарушение аккомодации, нечеткость зрения.

Очень редко: глаукома.

Органы слуха

Часто: звон в ушах.

Сердце

Часто: синусовая тахикардия, сердцебиение, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца T) у пациентов без патологии сердца.

Нечасто: аритмия, повышенное артериальное давление.

Очень редко: нарушения проводимости (например, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, изменение интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса), двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия ("torsade de points"), особенно у пациентов с гипокалиемией.

Сосуды

Часто: ортостатическая гипотензия.

Желудочно-кишечный тракт

Очень часто: запор.

Часто: тошнота.

Нечасто: рвота, дискомфорт в области живота, диарея, анорексия, вкусовые расстройства.

Гепато-билиарная система

Часто: повышенный уровень трансаминаз.

Очень редко: гепатит с или без желтухи.

Кожные покровы

Часто: аллергические кожные реакции (сыпь, крапивница), фотосенсибилизация, зуд.

Очень редко: местные реакции после внутривенного введения (тромбофлебит, лимфангит, жжение и аллергические реакции кожи), отеки (местные или общие), выпадение волос.

Почки

Очень редко: задержка жидкости.

Репродуктивная система и молочная железа

Часто: нарушение потенции и либидо.

Нечасто: галакторея, увеличение молочных желез.

Синдром отмены

Следующие симптомы иногда возникают после резкого прекращения лечения или снижения дозы: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, бессонница, головная боль, нервозность, беспокойство (см. раздел "Меры предосторожности").

Перечень побочных реакций, выявленных в постмаркетинговом периоде

Ниже перечислены побочные реакции, информация о которых была получена в постмаркетинговом периоде в виде спонтанных сообщений. Поскольку общее число пациентов не известно, не представляется возможным сделать надежные заявления об их частоте.

Нервная система: серотониновый синдром, экстрапирамидные симптомы (в том числе акатизия и поздняя дискинезия).

Опорно-двигательная система: рабдомиолиз (нейролептического синдрома).

Репродуктивная система и молочная железа: задержка эякуляции.

Результаты исследований: повышенные уровни пролактина в крови.

Классовые эффекты

Эпидемиологические данные исследований, проведенных в группе пациентов в возрасте от 50 лет и старше, показывают повышенный риск переломов костей у пациентов, принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к этому, неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью

Опыт применения кломипрамина при беременности ограничен. Поскольку известны отдельные сообщения о возможной связи между приемом трициклических антидепрессантов и нарушениями развития плода, следует избегать использования кломипрамина при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемый эффект лечения матери несомненно превышает потенциальный риск для плода.

В тех случаях, когда трициклические антидепрессанты применялись при беременности вплоть до наступления родов, у новорожденных в течение первых нескольких часов или дней развивался синдром отмены, проявлявшийся одышкой, сонливостью, коликами, раздражительностью, артериальной гипотензией или гипертензией, тремором, спастическими явлениями или судорогами. Во избежание развития данного синдрома кломипрамин должен быть по возможности постепенно отменен, по крайней мере, за 7 недель до ожидаемых родов.

Так как активное вещество препарата выделяется с грудным молоком, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо постепенно отменить кломипрамин.

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения кломипрамина возникают сонливость и другие нарушения со стороны ЦНС (в том числе нечеткость зрения), не следует управлять автомобилем и механизмами, а также заниматься иными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой реакции.

Передозировка

Симптомы, развивающиеся при передозировке Анафранила, сходны с теми, которые описаны при передозировке других трициклических антидепрессантов. Главными осложнениями являются нарушения со стороны сердца и неврологические расстройства.

У детей случайный прием любой дозы препарата внутрь должен расцениваться как весьма серьезное и грозящее летальным исходом событие.

Симптомы обычно появляются в пределах 4 часов после приема препарата и достигают максимальной выраженности по прошествии 24 часов. Вследствие замедленного всасывания (антихолинергическое действие препарата), продолжительного периода полувыведения и гепатоэнтеральной рециркуляции активного вещества, период времени, в течение которого пациент остается в "зоне риска", составляет 4-6 дней.

Были отмечены редкие случаи передозировки кломипрамина (при приеме таблеток с замедленным высвобождением), у психиатрических пациентов, у которых были выявлены безоары (инородное тело из непереваренных и не перевариваемых веществ). Эти случаи передозировки были различной степени тяжести, в том числе со смертельным исходом. Безоары рентген контрастны, что делает возможным рентген или КТ подтверждение их наличия в желудке. При передозировке кломипрамина необходимо исключить наличие безоара. Формирование безоара в желудке может способствовать замедлению абсорбции кломипрамина и непрерывному высвобождению препарата, что может привести к

осложнениям, в том числе смерти от передозировки при приеме препарата.

Так как промывание желудка может быть неэффективным и может дополнительно повысить системный уровень лекарственного средства, физическое удаление безоара эндоскопическим или хирургическим путем показано у определенных пациентов. Поскольку такие случаи очень редки, нет достаточных клинических данных относительно оптимального лечения, в каждом конкретном случае необходимо учитывать размер и расположение безоара, симптомы и состояние пациента, уровень препарата в крови пациента.

Симптомы

Центральная нервная система: сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, возбуждение, гиперрефлексия, ригидность мышц, хореотикоидные движения, судороги. Кроме того, могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома).

Сердечно - сосудистая система: гипотензия, тахикардия, аритмия, удлинение интервала QT, нарушение проводимости, шок, сердечная недостаточность; очень редко - остановка сердца.

Угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость и олигурия или анурия могут также иметь место.

Лечение

Специфического антидота не существует, лечение является в основном симптоматическим и поддерживающим. При подозрении на передозировку кломипрамина, особенно у детей, пациента следует госпитализировать и внимательно наблюдать в течение как минимум 72 часов.

В случаях отравления высокими дозами трициклических антидепрессантов (таблетки с обычным высвобождением) первая помощь: активированный уголь или промывание желудка, должна быть оказана в течение первого часа после приема препарата. В случаях отравления высокими дозами трициклических антидепрессантов (таблетки с замедленным высвобождением) эти меры должны быть предприняты только после клинико-диагностической оценки в отношении возможного существования безоара, поскольку можно устранить последствия передозировки с помощью активированного угля в случае наличия безоара.

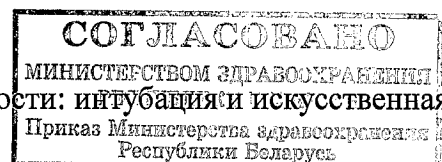
Из-за повышения порога судорожной активности - активированный уголь является предпочтительным. При тяжелом отравлении или при сниженных защитных рефлексах пациента необходимо интубировать как можно раньше. Способ дезактивации при приеме таблеток с замедленным высвобождением – ортоградная ирригация со сбалансированным раствором электролита.

Для ускоренной дезактивации при передозировке некоторых трициклических антидепрессантов повторное пероральное введение активированного угля может быть эффективным.

Гемодиализ не эффективен.

При артериальной гипотензии и / или желудочковых аритмиях с расширением комплекса QRS на ЭКГ (>100 мсек) показано введение раствора бикарбоната натрия (1 ммоль / кг массы тела) в виде болюса или в виде короткой инфузии (5 минут). Это может повторяться до тех пор, пока не поднимется артериальное давление и не улучшится ЭКГ, но не более чем до максимального значения pH 7,55. Возможно внутривенное введение лидокаина. В случае брадиаритмии показано использование временного кардиостимулятора. В случае если развивается двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия ("torsade de points"): введение сульфата магния от 0,5 до 1,5 г внутривенно в виде однократной инъекции.

В случае возникновения судорог: внутривенное введение бензодиазепамина.



В случае развития комы и / или дыхательной недостаточности: интубация и искусственная вентиляция легких.

Гипервентиляция повышает рН крови, поэтому проводить ее показано только в том случае, если бикарбонат натрия не вводится в одно и то же время (опасность массивного алкалоза).

Пиридостигмин и физостигмин для лечения периферических и центральных антихолинергических симптомов противопоказаны из-за влияния на сердце.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Срок годности

4 года. Не использовать после истечения срока годности.

Упаковка

10 таблеток в стрипе, 5 стрипов и инструкция по применению в картонной упаковке.

Информация о производителях

Произведено и расфасовано:

Производитель «Сан Фарма Лабораторис Лимитед», Индия.

Sun House, Plot No.201 B/1, Western Express Highway,
Goregaon (E), Mumbai – 400 063, Maharashtra, INDIA

Упаковано:

ОАО «Экзон», Республика Беларусь,

225612, Брестская область, г. Дрогичин, ул. Ленина, 202