

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

Клофранил, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кломипрамин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг кломипрамина (в виде гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, покрытые пленочной оболочкой таблетки голубого цвета, имеющие риску с одной стороны.

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

Препарат Клофранил показан к применению у взрослых (в возрасте старше 18 лет) для:

- лечения депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой:
 - эндогенных, реактивных, невротических, органических, маскированных, инволюционных форм депрессии;
 - депрессии у больных шизофренией и психопатиями;
 - депрессивных синдромов, возникающих в старческом возрасте, обусловленных хроническим болевым синдромом или хроническими соматическими заболеваниями;
 - депрессивных нарушений настроения реактивной, невротической или психопатической природы.
- лечения обсессивно-компульсивных синдромов;
- лечения фобий;
- лечения катаплексии, сопутствующей нарколепсии.

Препарат Клофранил показан к применению у детей для:

- лечения обсессивно-компульсивных синдромов (с 5 лет);
- лечения ночного энуреза (только у пациентов в возрасте старше 9 лет и при условии исключения органических причин заболевания).

До начала терапии препаратом Клофранил при ночном энурезе у детей и подростков следует оценить соотношение потенциальной пользы и риска для пациента. Следует учитывать возможность проведения альтернативной терапии.

В настоящее время не получено достаточных доказательств эффективности и безопасности применения кломипрамина у детей и подростков при лечении депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой, фобий и панических атак, катаплексии, сопутствующей нарколепсии, и хронического болевого синдрома. Поэтому применение препарата Клофранил у детей и подростков (0-17 лет) при этих показаниях не рекомендуется.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом терапии препаратом Клофранил следует устранить гипокалиемию. Это состояние является фактором риска удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade des pointes»).

Режим дозирования и способ применения препарата устанавливают индивидуально, с учетом состояния пациента. 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 (у пациентов старше 65 лет применение препарата противопоказано) и подростков, которые в целом более чувствительны к кломипрамину, чем пациенты других возрастных групп.

После достижения терапевтического эффекта необходимо проводить поддерживающую терапию оптимальной дозой препарата во избежание развития рецидива. Пациенты с депрессией рецидивирующего течения нуждаются в длительной поддерживающей терапии. Длительность и необходимость проведения терапии должны периодически пересматриваться.

С целью снижения риска развития серотонинергической токсичности и возможного удлинения интервала QT не следует превышать рекомендованную дозу препарата. Следует с осторожностью увеличивать дозу препарата Клофранил в случае одновременного применения с другими серотонинергическими препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT.

Следует избегать внезапного прекращения терапии препаратом Клофранил из-за возможного развития синдромов «отмены». Снижение дозы препарата после длительного применения должно производиться постепенно, необходим контроль состояния пациента после прекращения терапии.

Депрессия, обсессивно-компульсивные синдромы и фобии

Начальная доза составляет 50-75 мг в сутки (1 таблетка 2-3 раза в день). Повышать дозу следует последовательно, на 25 мг (1 таблетка) в сутки каждые несколько дней в зависимости от переносимости препарата пациентом, до 100-150 мг в течение первой недели лечения. В тяжелых случаях суточная доза может быть повышена до 250 мг. После достижения достоверного улучшения состояния следует привести суточную дозу к поддерживающей, которая составляет 50-100 мг в сутки.

Катаплексия, сопутствующая нарколепсии

Суточная доза препарата Клофранил у данной категории пациентов составляет 25-75 мг.

Обсессивно-компульсивные синдромы

Начальная доза препарата Клофранил у пациентов данной категории составляет 25 мг в сутки, которую постепенно повышают в течение первых двух недель применения (суточную дозу делят на несколько приемов) в зависимости от переносимости, до максимальной суточной дозы из расчета 3 мг/кг или 100 мг в зависимости от того, какая доза меньше. В течение нескольких последующих недель суточную дозу постепенно повышают до максимальной суточной дозы из расчета 3 мг/кг или 200 мг в зависимости от того, какая доза меньше.

Ночной энурез

Начальная суточная доза препарата Клофранил в первую неделю лечения для детей в возрасте 9-12 лет составляет 25-50 мг; для детей старше 12 лет – 25-75 мг. Применение более высоких доз показано тем пациентам, у которых полностью отсутствует клинический эффект. Как правило, суточную дозу препарата принимают одномоментно после ужина, но в тех случаях, когда непроизвольное мочеиспускание отмечается в ранние ночные часы, часть дозы следует принять раньше - в 16 часов. После достижения желаемого эффекта лечение следует продолжать в течение 1-3 месяцев, постепенно снижая дозу препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В связи с наличием более выраженного терапевтического ответа у пациентов пожилого возраста, чем у пациентов других возрастных групп, следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов данной категории, а также при повышении дозы препарата Клофранил.

Применение препарата у пациентов старше 65 лет противопоказано.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Клофранил у пациентов с нарушением функции почек и печени.

Дети

Следует соблюдать особую осторожность при повышении дозы у подростков, которые в целом более чувствительны к препарату Клофранил, чем пациенты промежуточных возрастных групп.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кломипрамину, трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина или к любому другому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Одновременное применение с антиаритмическими средствами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (такими как хинидин и пропафенон);

- Одновременное применение селективных и неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) необратимого действия, а также в период менее 14 дней до и после их применения. Противопоказано также одновременное применение селективных ингибиторов МАО А обратимого действия (таких как моклобемид) и неселективных ингибиторов МАО обратимого действия (таких как линезолид);
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- Врожденный синдром удлинения интервала QT;
- Острая интоксикация препаратами, подавляющими функцию центральной нервной системы (ЦНС) (например, снотворными, анальгезирующими центрального действия, психотропными средствами) или этанолом;
- Острая задержка мочи;
- Гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи;
- Острый делирий;
- Закрытоугольная глаукома без лечения;
- Стеноз привратника желудка;
- Паралитическая непроходимость кишечника;
- Наследственная непереносимость лактозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность лактазы.

Не рекомендуется применять препарат при беременности и в период грудного вскармливания.

В связи с невозможностью подбора начальной дозы противопоказано применение препарата Клофранил у пациентов следующих групп:

- у детей по всем показаниям, кроме обсессивно-компульсивных синдромов (у детей с 5 лет) и ночного энуреза (у детей с 9 лет);
- у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у следующих групп пациентов:

- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (недостаточностью кровообращения, нарушениями сердечного ритма и внутрисердечной проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой I-III степени));
- у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, при повреждениях головного мозга различного генеза, при одновременном применении нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами, например, бензодиазепинов

- (считается, что возникновение судорог зависит от дозы препарата, в связи с чем не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата Клофранил);
- у пожилых пациентов в возрасте до 65 лет (у пациентов старше 65 лет применение препарата противопоказано);
 - у пациентов с нарушением функции печени;
 - у пациентов с нарушением функции почек;
 - у пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (феохромоцитомой и нейробластомой);
 - у пациентов с гипертиреозом или принимающих тиреоидные средства;
 - у пациентов с хроническими запорами, особенно у пожилых пациентов и пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим;
 - у пациентов с повышенным внутриглазным давлением, в том числе у пациентов с закрытоугольной глаукомой;
 - у пациентов с задержкой мочи в анамнезе (в том числе вследствие гиперплазии простаты);
 - при одновременном применении с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты или препараты лития.

Особые указания

Риск суицидального поведения и клиническое ухудшение

В случае выраженной депрессии существует риск суицидальных попыток, который может сохраняться вплоть до достижения достоверной ремиссии. У пациентов с депрессией, как у взрослых, так и у детей, может наблюдаться усиление депрессии и/или суицидального поведения или других нарушений психики вне зависимости от того, получают они терапию антидепрессантами или нет. Антидепрессанты увеличивали риск суицидальных мыслей и суицидального поведения в краткосрочных исследованиях у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет с депрессиями и другими психическими заболеваниями.

Всех пациентов, принимающих препарат Клофранил, по любому из показаний, следует наблюдать на предмет ухудшения клинической картины, суицидального поведения и других нарушений психики, особенно в начальной фазе терапии или при изменении дозы препарата. У таких пациентов следует оценивать необходимость изменения режима терапии, включая возможность отмены препарата, особенно если симптомы ярко выражены, появились внезапно или не наблюдались у пациента исходно.

Семьи и опекуны пациентов (как детей, так и взрослых), принимающих антидепрессанты по психиатрическим и непсихиатрическим показаниям, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за пациентами из-за риска возникновения других психиатрических симптомов, в том числе и суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащему врачу.

В рецепте на препарат Клофранил следует указывать минимальное количество таблеток, чтобы уменьшить риск передозировки, при этом необходимо соблюдать адекватный режим терапии. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при передозировке

кломипрамином летальные исходы случаются реже, чем при передозировке другими трициклическими антидепрессантами.

У многих пациентов с паническими расстройствами в начале лечения может отмечаться усиление тревоги. Такое парадоксальное усиление тревоги наиболее выражено в первые дни терапии и обычно стихает в течение двух недель.

Другие расстройства настроения

У пациентов с шизофренией, получающих трициклические антидепрессанты, иногда отмечается активация психоза.

Известно, что у пациентов с биполярным аффективным расстройством, принимающих трициклические антидепрессанты, в период депрессивной фазы могут развиваться маниакальные или гипоманиакальные состояния. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Клофранил или его отмена и применение антипсихотической терапии. После купирования указанных состояний, при необходимости, лечение препаратом может быть возобновлено в низких дозах.

У предрасположенных и пожилых пациентов трициклические антидепрессанты могут провоцировать развитие лекарственных делириозных психозов, преимущественно в ночное время. После отмены препарата указанная симптоматика исчезает в течение нескольких дней.

Серотониновый синдром

В связи с риском развития серотонинергической токсичности следует придерживаться рекомендованного режима дозирования.

При одновременном применении кломипрамина с серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты или препараты лития, возможно развитие серотонинового синдрома, проявляющегося гипертермией, миоклонусом, ажитацией, судорогами, делирием, комой. При необходимости применения флуоксетина рекомендуется делать перерыв от двух до трех недель до и после применения флуоксетина (см. раздел 4.5).

Заболевания сердечно-сосудистой системы

С особой осторожностью следует применять препарат Клофранил у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, прежде всего, с недостаточностью кровообращения, нарушениями проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой I-III степени) и аритмиями. У таких пациентов необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и ЭКГ. При применении препарата Клофранил в дозах, превышающих терапевтические, или в том случае, если концентрация кломипрамина в плазме превышает терапевтическую, существует риск удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade des pointes»). Это наблюдается в случае одновременного применения с СИОЗС или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. В связи с этим необходимо избегать одновременного применения кломипрамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию. Также необходимо избегать одновременного применения с препаратами, вызывающими удлинение интервала QTc.

Установлено, что гипокалиемия является фактором риска удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade des pointes»). В связи с вышесказанным, гипокалиемия должна быть устранена до начала терапии препаратом Клофранил.

Из-за риска удлинения интервала QTc и развития серотонинового синдрома следует придерживаться рекомендуемых доз и с осторожностью повышать дозу при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, и серотонинергическими препаратами соответственно (см. раздел 4.5).

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

У пожилых пациентов следует проводить контроль показателей функции сердца и ЭКГ.

Судороги

Известно, что трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому препарат Клофранил должен применяться с особой осторожностью у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, при повреждениях головного мозга различной этиологии, одновременном применении нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог зависит от дозы препарата. В связи с этим не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата Клофранил. Также, как и другие трициклические антидепрессанты, препарат Клофранил применяют в сочетании с электросудорожной терапией только при условии тщательного медицинского наблюдения.

М-холиноблокирующее действие

Поскольку препарат обладает м-холиноблокирующими свойствами, его следует применять с особой осторожностью у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о повышенном внутриглазном давлении, закрытоугольной глаукоме или задержке мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы). Возможно также снижение слезоотделения и накопление слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Другие состояния, требующие постоянного мониторинга

Необходимо с осторожностью применять трициклические антидепрессанты у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и при лечении пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (например, феохромоцитомой, нейробластомой) из-за риска развития гипертонического криза. У пациентов с заболеваниями печени рекомендуется периодический лабораторный контроль активности «печеночных» ферментов, у пациентов с патологией почек - показателей функции почек.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с гипертиреозом, или получающих препараты гормонов щитовидной железы, возможно появление кардиотоксического действия (см. раздел 4.5).

Необходима осторожность при применении препарата Клофранил у пациентов с хроническим запором. Трициклические антидепрессанты могут вызывать паралитическую кишечную непроходимость, особенно у пожилых пациентов и пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим.

Хотя об изменениях количества лейкоцитов в крови 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.

Сообщалось об увеличении частоты развития кариеса зубов при длительном лечении трициклическими антидепрессантами. Поэтому в случае длительной терапии препаратом Клофранил рекомендуется регулярный осмотр пациента стоматологом.

Анестезия

Перед проведением общей или местной анестезии следует предупреждать анестезиолога о том, что пациент принимает препарат Клофранил.

Следует учитывать, что этанол также может усиливать нежелательные явления препарата на ЦНС, такие как нечеткость зрения, сонливость и др.

Синдром «отмены»

Следует избегать резкой отмены препарата Клофранил из-за риска развития возможных неблагоприятных реакций. Если принято решение прекратить лечение, препарат следует отменять постепенно, настолько быстро, насколько это позволяет клиническая ситуация, но при этом следует учитывать, что резкая отмена препарата может сопровождаться развитием определенных симптомов.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, нарушением всасывания глюкозы-галактозы, недостаточностью лактазы не следует принимать этот препарат.

Дети

Опыта применения кломипрамина у детей в возрасте до 5 лет не имеется. Данных о влиянии длительного лечения кломипрамином на рост, развитие, когнитивные функции и поведение детей и подростков младше 18 лет нет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Не следует назначать препарат Клофранил в течение как минимум 2 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: миоклонуса, агитации, судорог, делирия и комы. То же самое относится и к назначению ингибитора МАО после предшествующего лечения кломипрамином. В любом из этих случаев начальная доза кломипрамина или ингибиторов МАО должна быть низкой, ее следует повышать постепенно, под постоянным контролем эффектов препарата.

Существующий опыт показывает, что применение препарата Клофранил возможно не ранее, чем через 24 часа после отмены ингибиторов МАО обратимого действия, таких как моклобемид. Но, если ингибитор МАО-А обратимого действия применяют после отмены препарата Клофранил, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели.

Линезолид (являющийся неселективным ингибитором МАО обратимого действия) не следует применять одновременно с кломипрамином.

Диуретические препараты

Диуретические препараты могут привести к возникновению гипокалиемии, которая, в свою очередь, увеличивает риск удлинения интервала QTc и развития аритмий «torsade des pointes». Коррекцию гипокалиемии следует проводить до начала терапии препаратом. Возможно возникновение необходимости коррекции других нарушений водноэлектролитного баланса, например, гипوماгнемии, до начала терапии препаратом.

Симпатолитики

Кломипрамин может ослаблять или отменять антигипертензивные эффекты гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и альфа-метилдопы. Поэтому пациентам, нуждающимся в одновременном лечении артериальной гипертензии, следует назначать антигипертензивные средства другого типа (например, диуретики, сосудорасширяющие средства или бета-адреноблокаторы).

Симпатомиметические средства

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

Препараты, которые могут удлинять интервал QT

Из-за риска удлинения интервала QTc и развития серотонинового синдрома следует придерживаться рекомендуемых доз и с осторожностью повышать дозу при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, и серотонинергическими препаратами соответственно.

Депрессанты ЦНС

Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие алкоголя и других веществ, угнетающих центральную нервную систему (например, барбитуратов, бензодиазепинов или средств для общей анестезии).

Антихолинергические средства

Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие лекарственных средств, обладающих м-холиноблокирующим действием (например, производных фенотиазина, противопаркинсонических средств, блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, атропина, биперидена) на глаза, центральную нервную систему, кишечник и мочевой пузырь. Кроме того, при одновременном применении вышеуказанных препаратов возникает риск развития гипертермии.

Антиаритмические препараты

Трициклические антидепрессанты не следует применять в комбинации с антиаритмическими средствами хинидинового типа (хинидина сульфат, дизопирамид, новокаинамид, аймалин) или пропafenоном, так как они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС (такие как флуоксетин, пароксетин или сертралин) ингибируют изофермент CYP2D6, другие препараты указанной группы (например, флувоксамин) ингибируют также изоферменты 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 одновременном приеме с флувоксамином (концентрация N-десметилкломипрамина снижалась в 2 раза).

При одновременном применении кломипрамина с СИОЗС или ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина, трициклическими антидепрессантами и препаратами лития, возможно развитие серотонинового синдрома. При необходимости применения флуоксетина, рекомендуется делать двух-трехнедельный перерыв между применением кломипрамина и флуоксетина - закончить применение флуоксетина за 2-3 недели до начала терапии кломипрамином или начать терапию флуоксетином через 2-3 недели после окончания лечения кломипрамином.

Одновременное применение препарата Клофранил с СИОЗС может привести к усилению воздействия на серотониновую систему.

Индукторы печеночных ферментов

Одновременное применение кломипрамина с индукторами изоферментов CYP3A и CYP2C, такими как рифампицин или противосудорожные лекарственные средства (например, барбитураты (фенобарбитал), карбамазепин и фенитоин, которые являются индукторами изоферментов цитохрома P450, а именно, CYP3A4 и CYP2C19), может приводить к ускорению метаболизма, снижению концентрации кломипрамина в плазме крови и снижению эффективности препарата Клофранил.

Индукторы изофермента CYP1A2 (например, никотин/другие компоненты сигаретного дыма) снижают концентрации препаратов, имеющих трициклическую структуру, в плазме крови. Равновесная концентрация кломипрамина у курящих сигареты пациентов в 2 раза ниже таковой у некурящих (концентрация N-десметилкломипрамина не менялась).

Зверобой продырявленный может приводить к снижению плазменной концентрации кломипрамина при одновременном применении.

Ингибиторы печеночных ферментов

Одновременное применение с ингибиторами изофермента 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 одновременный прием с ингибиторами изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к повышению концентрации кломипрамина и снижению концентрации N-десметилкломипрамина, что в целом не влияет на фармакологические показатели.

Кроме того, кломипрамин является *in vitro* и *in vivo* ингибитором активности изофермента CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрацию одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием CYP2D6.

Нейролептики

Одновременное применение кломипрамина и нейролептиков (например, производных фенотиазина) может привести к повышению уровня трициклических антидепрессантов в плазме крови, снижению порога судорожной готовности, возникновению судорог. Одновременный прием кломипрамина с тиоридазином может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма.

Ионно-обменные смолы

При одновременном применении ионно-обменных смол (например, колестирамина или колестипола) возможно снижение концентрации кломипрамина в сыворотке крови. Рекомендовано применять кломипрамин как минимум за 2 ч до или через 4-6 ч после применения смол.

Антикоагулянты

Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагулянтное действие производных кумарина (например, варфарин), возможно путем ингибирования их метаболизма (изофермент CYP2C9). Нет данных, доказывающих способность кломипрамина ингибировать метаболизм антикоагулянтов (варфарин). Тем не менее, при применении этого класса лекарственных средств рекомендуется мониторинг концентрации протромбина в плазме крови.

Тербинафин

При одновременном применении препарата Клофранил, с противогрибковым препаратом тербинафин (мощным ингибитором изофермента CYP2D6) в форме для приема внутрь возможно увеличение экспозиции и кумуляции кломипрамина и его N-деметилованного метаболита. При применении кломипрамина вместе с тербинафином требуется коррекция дозы кломипрамина.

Циметидин

Одновременное применение с циметидином, ингибитором различных ферментов P450, включая CYP2D6 и CYP3A4, может повышать концентрацию трициклических антидепрессантов в плазме крови. Необходима коррекция доз этих препаратов.

Оральные контрацептивы

Нет данных, подтверждающих взаимодействие между кломипрамином (в дозе 25 мг в сутки) и пероральными контрацептивами (15 или 30 мкг этинилэстрадиола в сутки) при постоянном приеме последних. Нет данных о том, что эстрогены являются ингибиторами CYP2D6, основного изофермента, 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 проводить контроль терапевтического действия антидепрессантов, и, при необходимости, коррекцию режима дозирования.

Препараты гормонов щитовидной железы

Антидепрессанты в сочетании с тиреомиметиками (синтетические заменители тиреоидного гормона) могут вызывать проявления кардиотоксического действия. Кроме того, тиреомиметики могут усиливать антидепрессивный эффект препарата Клофранил.

Метилфенидат

Метилфенидат может повышать концентрацию трициклических антидепрессантов, возможно, за счет ингибирования их метаболизма. При одновременном применении указанных препаратов возможно повышение концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, при этом может потребоваться снижение дозы последних.

Вальпроевая кислота

Одновременное применение вальпроевой кислоты с кломипрамином может привести к ингибированию фермента CYP2C и/или уридилдифосфатглюкуронозилтрансферазы, что вызывает повышение концентрации кломипрамина и N-десметилкломипрамина в плазме крови.

Грейпфрут, грейпфрутовый или клюквенный сок

Одновременное применение кломипрамина и грейпфрута, грейпфрутового или клюквенного сока может привести к повышению концентрации кломипрамина в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических исследований о применении трициклических антидепрессантов в период беременности не проводилось.

Опыт применения кломипрамина в период беременности ограничен. Поскольку имеются отдельные сообщения о возможной связи между приемом трициклических антидепрессантов и нарушениями развития плода, следует избегать использования препарата Клофранил в период беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери, несомненно, превышает потенциальный риск для плода.

В тех случаях, когда мать принимала трициклические антидепрессанты в период беременности вплоть до наступления родов, у новорожденных в течение первых нескольких часов или дней жизни развивался синдром «отмены», проявлявшийся одышкой, сонливостью, кишечными коликами, повышенной нервной возбудимостью, повышением или снижением АД, тремором, спастическими явлениями или судорогами. Во избежание

развития данного синдрома, препарат Клофранил следует, по возможности, постепенно отменить, по крайней мере, за 7 недель до ожидаемых родов.

Лактация

Так как кломипрамин проникает в грудное молоко, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо постепенно отменить препарат Клофранил.

Фертильность

Клинические исследования по изучению фертильности человека при приеме кломипрамина не проводились.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Клофранил оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При терапии кломипрамином у пациентов могут наблюдаться сонливость, нечеткость зрения, нарушение внимания, спутанность сознания, дезориентация, аггравация депрессии, делирий и другие нежелательные реакции со стороны ЦНС (см. раздел 4.8). При появлении этих реакций пациентам следует отказаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наблюдающиеся нежелательные явления (НЯ) обычно слабо выражены и носят преходящий характер, проходят в ходе продолжения лечения или после снижения дозы препарата. Они не всегда коррелируют с концентрацией активного вещества в плазме крови или с дозой препарата. Некоторые НЯ, такие как чувство усталости, нарушения сна, ажитация, тревожность, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии.

При возникновении тяжелых неврологических реакций или психического статуса препарат Клофранил следует отменить.

Табличное резюме нежелательных реакций

В нижеприведенной таблице нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия	очень редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	анафилактические и анафилактоидные реакции, включая снижение АД	очень редко
<i>Эндокринные нарушения</i>	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	очень редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	повышение аппетита	очень часто
	снижение аппетита	часто
<i>Психические нарушения</i>	беспокойство	очень часто
	спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревога, житация, нарушения сна, маниакальное расстройство, гипоманиакальные состояния, агрессивность, деперсонализация, ухудшение течения депрессии, бессонница, кошмарные сновидения, делирий	часто
	активация психотических симптомов	нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головокружение, тремор, головная боль, миоклонус, патологическая сонливость	очень часто
	нарушения речи, парестезии, повышение тонуса мышц, дисгевзия, нарушения памяти, нарушение концентрации внимания	часто
	судороги, атаксия	нечасто
	злокачественный нейролептический синдром	очень редко
	серотониновый синдром, экстрапирамидные симптомы (включая атаксию и позднюю дискинезию)	частота неизвестна*
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	нарушение аккомодации, нечеткость зрения	очень часто
	мидриаз	часто
	глаукома	очень редко
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	шум в ушах	часто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца T) у пациентов без патологии сердца	часто
	аритмии, гипертония	нечасто
	нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, изменения интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса, желудочковая тахикардия типа «пируэт» («torsade des pointes»), особенно у пациентов с гипокалиемией)	очень редко
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	«приливы»	часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	зевота	часто
	аллергический альвеолит (пневмонит) с/без эозинофилии	очень редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	тошнота, сухость во рту, запор	очень часто
	рвота, абдоминальные нарушения, диарея	часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	гепатит с желтухой или без нее	очень редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	повышенное потоотделение	очень часто
	аллергический дерматит (сыпь, крапивница), реакции фотосенсибилизации, зуд	часто
	пурпура	очень редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	мышечная слабость	часто
	рабдомиолиз (как осложнение злокачественного нейролептического синдрома)	частота неизвестна*
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нарушение мочеиспускания	очень часто
	задержка мочи	очень редко
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	нарушение либидо, эректильная дисфункция	очень часто
	галакторея, увеличение молочных желез	часто
	анэякуляция, задержка эякуляции	частота неизвестна*
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	усталость	очень часто
	отеки (местные или общие), выпадение волос, гиперпирексия	очень редко
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	увеличение массы тела	очень часто
	повышение активности «печеночных» трансаминаз	часто
	патологические изменения на электроэнцефалограмме	очень редко
	повышение концентрации пролактина в плазме крови	частота неизвестна*

* На основе спонтанных сообщений, получаемых в пострегистрационный период, выявлены нежелательные явления, частота которых вследствие неточного количества пациентов не может быть установлена.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром «отмены»

После внезапной отмены или быстрого снижения дозы кломипрамина часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, раздражительность, тревожность.

Переломы костей

У пациентов в возрасте старше 50 лет, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты, отмечался повышенный риск переломов, механизм возникновения которого неизвестен.

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты особенно чувствительны к антихолинергическим, неврологическим, психиатрическим или сердечно-сосудистым эффектам. Их способность метаболизировать и выводить лекарственные средства может быть снижена, что приводит к риску повышения концентрации в плазме крови при применении терапевтических доз.

Дети

Данные по частоте, виду и тяжести нежелательных реакций у детей ограничены.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы, развивающиеся при передозировке препаратом Клофранил, сходны с теми, которые описаны при передозировке другими трициклическими антидепрессантами. 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

Симптомы обычно появляются в пределах 4 ч после приема препарата и достигают максимальной выраженности через 24 ч. Вследствие замедленного всасывания (м-холиноблокирующее действие препарата), продолжительного периода полувыведения и гепатоэнтеральной рециркуляции активного вещества, период времени, в течение которого пациент остается в «зоне риска», составляет 4-6 дней.

Могут наблюдаться следующие симптомы:

Со стороны центральной нервной системы: сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, агитация, оживление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетонические движения, судороги. Кроме того, могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, тахикардия, удлинение интервала QTc, аритмии (включая «torsade des points») нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца. Также могут наблюдаться угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость, олигурия или анурия.

Лечение

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

Если пациент в сознании, следует как можно раньше провести промывание желудка или вызвать рвоту. В связи с повышением риска развития судорог применение активированного угля является более предпочтительной мерой лечения по сравнению с промыванием желудка. Применение активированного угля и промывание желудка эффективно в течение 1 часа после приема препарата.

Если пациент без сознания, перед началом промывания желудка следует для профилактики аспирации провести интубацию трахеи при помощи трубки с манжетой; рвоту в этом случае не вызывают. Указанные мероприятия рекомендуется проводить даже в том случае, если с момента передозировки прошло 12 ч или более, так как м-холиноблокирующее действие препарата может замедлять опорожнение желудка. Для уменьшения всасывания препарата полезно использование активированного угля.

При развитии артериальной гипотензии и/или желудочковой аритмии с расширением комплекса QRS на ЭКГ более 100 мс с целью лечения вводят раствор натрия бикарбоната из расчета 1 ммоль/кг одномоментно или в виде кратковременной инфузии (5 минут). Процедуру можно проводить повторно до нормализации АД и показателей ЭКГ, под контролем pH артериальной крови, который не должен превышать 7,55. Возможно также внутривенное введение лидокаина. У пациентов с брадиаритмией возможно использование временного электрокардиостимулятора. При развитии полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade des pointes») показано однократное внутривенное введение 0,5-1,5 г магния сульфата. При развитии судорог с целью лечения следует провести внутривенную инфузию бензодиазепина. В случае развития комы и/или остановки дыхания следует провести интубацию трахеи и начать искусственную вентиляцию легких. Применять гипервентиляцию с целью коррекции pH крови следует только без одновременного применения бикарбоната (риск развития алкалоза тяжелой степени).

С тех пор, как появились сообщения о том, что физостигмин может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судороги, применять этот препарат для лечения передозировки препаратом Клофранил не рекомендуется.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, так как концентрации кломипрамина в плазме крови низкие.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.

Код АТХ: N06AA04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Кломипрамин является трициклическим антидепрессантом, ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина (неселективный ингибитор обратного захвата моноаминов). Считается, что терапевтическая активность кломипрамина осуществляется за счет его способности ингибировать обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина, высвобождающихся в синаптическую щель, причем наиболее важным является подавление обратного захвата серотонина.

Кломипрамину, кроме того, присущ широкий спектр других фармакологических действий: α_1 -адреноблокирующее, м-холиноблокирующее, способность блокировать H_1 -гистаминовые и серотониновые рецепторы.

Кломипрамин действует на депрессивный синдром в целом, включая такие его типичные проявления, как психомоторная заторможенность, угнетенное настроение и тревога. Клинический эффект отмечается обычно через 2-3 недели лечения.

Кроме того, кломипрамин оказывает специфическое (отличающееся от его антидепрессивного эффекта) действие при обсессивно-компульсивных расстройствах. Действие кломипрамина при хронических болевых синдромах, как обусловленных, так и не обусловленных соматическими заболеваниями, связано, вероятно, с облегчением передачи нервного импульса, опосредуемой серотонином и норадреналином.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кломипрамин полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Системная биодоступность неизмененного кломипрамина составляет около 50 %. Такое снижение биодоступности обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина.

$C_{\max}$ после приема кломипрамина в дозе 25 мг составляет $63,37 \pm 12,71$ нг/мл ($T_{\max}$ $4,83 \pm 0,39$ ч). При ежедневном приеме препарата в дозе 75 мг/сут в виде таблеток 25 мг, покрытых пленочной оболочкой, три раза в день, равновесная концентрация кломипрамина в плазме крови устанавливается в диапазоне от 20 до 175 нг/мл.

Значения равновесной концентрации активного метаболита N-десметилкломипрамина на 40-85 % выше, чем концентрация кломипрамина.

Прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику кломипрамина, возможно незначительное замедление всасывания при одновременном приеме.

Распределение

Кломипрамин на 97,6 % связывается с белками плазмы. Кломипрамин распределяется экстенсивно, кажущийся объем распределения составляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрации кломипрамина в спинномозговой жидкости составляют около 2 % от концентраций его в плазме крови. Кломипрамин проникает в грудное молоко, где определяется в концентрациях, близкой к концентрациям в плазме крови, а также проникает через гематоплацентарный барьер.

Биотрансформация

Основным путем биотрансформации кломипрамина является деметилирование до N-десметилкломипрамина. В этой реакции участвуют несколько изоферментов цитохрома P450, но в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Кломипрамин и N-десметилкломипрамин гидроксилируются до 8-гидроксикломипрамина или 8-гидрокси-N-десметилкломипрамина. Кломипрамин также гидроксилируется в положении 2; N-десметилкломипрамин может в дальнейшем деметилироваться до дидесметилкломипрамина. 2- и 8-гидроксиметаболиты экскретируются преимущественно в виде глюкуронидов почками. Биотрансформация двух активных форм препарата, кломипрамина и N-десметилкломипрамина путем образования 2- и 8-гидроксикломипрамина, катализируется изоферментом CYP2D6.

Элиминация

Кломипрамин выводится из крови со средним периодом полувыведения 21 ч (диапазон колебаний составляет от 12 до 36 ч), а десметилкломипрамин - со средним периодом полувыведения 36 часов.

Около 2/3 кломипрамина после однократного приема выводится в виде водорастворимых конъюгатов с мочой и примерно 1/3 дозы – через кишечник. Количество неизмененного кломипрамина и десметилкломипрамина, выводимых почками, составляет около 2% и 0,5% от введенной дозы соответственно.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста вследствие снижения интенсивности метаболизма концентрации кломипрамина в плазме выше, чем у пациентов более молодого возраста. При этом терапевтическая равновесная концентрация у пациентов данной категории достигается при применении препарата в более низких дозах, чем у пациентов среднего возраста. Следует с осторожностью применять препарат у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность

На данный момент нет данных, описывающих особенности фармакокинетики у пациентов с заболеваниями почек. Несмотря на то, что препарат выводится в виде неактивных метаболитов почками и через кишечник, накопление последних может приводить к кумуляции действующего вещества и его активного метаболита. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести с контролем их состояния (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

Поскольку кломипрамин преимущественно метаболизируется в печени в присутствии изоферментов CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2, нарушение функции печени может

влиять на фармакокинетику препарата. У пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Этническая и расовая принадлежность

Несмотря на то, что влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику препарата углубленно не изучалось, известно, что метаболизм кломипрамина зависит от генетических факторов, которые могут приводить как к изменению метаболизма активного вещества, так и его метаболита. Метаболизм кломипрамина у представителей европеоидной и азиатской (в особенности представителей японской и китайской национальностей) рас может различаться.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)
Краситель бриллиантовый голубой
Тальк
Магния стеарат
Крахмал кукурузный (высушенный)
Кремния диоксид коллоидный
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Оболочка:

Титана диоксид
Гипромеллоза (E-5 Premium)
Тальк
Макрогол 6000
Краситель бриллиантовый голубой

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в алюминиевый стрип. По 5 стрипов вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Гореагон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Телефон: +7 (495) 771-74-27.

Электронная почта: Drugsafety.russia@sunpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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