

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

Кломипрамин, 12,5 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кломипрамин.

Каждый мл раствора содержит 12,5 мг кломипрамина (в виде гидрохлорида).

Каждая ампула по 2 мл содержит 25 мг кломипрамина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Бесцветная или слегка окрашенная прозрачная жидкость.

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

Препарат Кломипромин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет до 65 лет при:

- Лечении депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой:
 - эндогенные, реактивные, невротические, органические, маскированные, инволюционные формы депрессии;
 - депрессия у больных шизофренией и психопатиями;
 - депрессивные синдромы, возникающие в старческом возрасте, обусловленные хроническим болевым синдромом или хроническими соматическими заболеваниями;
 - депрессивные нарушения настроения реактивной, невротической или психопатической природы.
- Обсессивно-компульсивных синдромах.
- Фобиях.
- Катаплексии, сопутствующей нарколепсии.
- Хроническом болевом синдроме.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию (см. раздел 4.4.).

После наступления улучшения состояния пациента режим дозирования предусматривает замену парентерального применения препарата на пероральный прием. Ввиду отсутствия таблетированных лекарственных форм препарата Кломипрамин, для обеспечения

поддержания достигнутого эффекта у пациента необходимо назначать кломипрамин в соответствующей лекарственной форме (таблетки) других производителей.

Режим дозирования

Режим дозирования 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.

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 (см. раздел 4.4. и 4.9.) не следует превышать рекомендованную дозу препарата.

Следует с осторожностью увеличивать дозу препарата Кломипрамин в случае одновременного применения с другими серотонинергическими препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.4. и 4.5.).

Прекращение терапии: следует избегать внезапного прекращения терапии препаратом Кломипрамин из-за возможного развития симптомов «отмены» (см. раздел 4.4. и 4.8.). Снижение дозы препарата после длительного применения должно производиться постепенно, необходим контроль состояния пациента после прекращения терапии.

Внутримышечные инъекции

Начинают лечение с введения 25–50 мг внутримышечно, затем ежедневно повышают дозу на 25 мг до достижения суточной дозы 100–150 мг.

После того, как будет отмечено улучшение, число инъекций постепенно уменьшают, заменяя их поддерживающей терапией пероральными формами препарата.

Внутривенные инфузии

Лечение начинают с внутривенного капельного введения 50–75 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность инфузии 1,5–3 часа.

В ходе инфузии необходимо тщательное наблюдение за пациентом для своевременного выявления возможных нежелательных реакций (см. раздел 4.8.). Особое внимание необходимо уделять контролю артериального давления (АД) в связи с риском развития ортостатической гипотензии.

При достижении отчетливого улучшения состояния пациента препарат Кломипрамин вводят внутривенно в течение 3–5 дней. Затем для поддержания достигнутого эффекта

переходят на прием препарата внутрь в виде таблеток. Как правило, 2 таблетки по 25 мг соответствуют 1 ампуле препарата Кломипрамин, содержащей 25 мг кломипрамина гидрохлорида. Постепенный переход от инфузионной терапии к поддерживающему лечению пероральными формами препарата возможен с заменой инфузионной терапии на внутримышечные инъекции с последующим переходом на лекарственные формы для приема внутрь.

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 Кломипрамин (см. раздел 4.4., 4.8. и 5.2.). Применение препарата у пациентов старше 65 лет противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени или почек

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Кломипрамин у пациентов с нарушением функции печени или почек (см. раздел 4.4. и 5.2.).

Дети

Кломипрамин противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Вводят внутривенно или внутримышечно.

Способ применения препарата (парентерально или перорально) устанавливают индивидуально, с учетом состояния пациента.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кломипрамину или перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с антиаритмическими средствами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP2D6, такими как хинидин и пропafenон (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение селективных и неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) необратимого действия, а также 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 (см. раздел 4.5.).

- 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.
- Закротоугольная глаукома без лечения.
- Стеноз привратника желудка.
- Паралитическая непроходимость кишечника.
- Не рекомендуют применять препарат при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет.
- Пожилые пациенты старше 65 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует назначать препарат у пациентов следующих групп

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

С особой осторожностью следует применять препарат Кломипрамин у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, прежде всего, с недостаточностью кровообращения, нарушениями сердечного ритма (аритмиями) и внутрисердечной проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой I-III степени).

У таких пациентов необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и электрокардиограмму (ЭКГ). При применении препарата Кломипрамин в дозах, превышающих терапевтические, или в том случае, если концентрация кломипрамина в плазме крови превышает терапевтическую, существует риск удлинения QTc и возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade des pointes»). Это наблюдается в случае одновременного приема с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. В связи с этим необходимо избегать одновременного применения кломипрамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию (см. раздел 4.5.). 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 Кломипрамин (см. раздел 4.2.).

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 (см. раздел 4.2. и 4.5.).

Перед началом терапии препаратом Кломипрамин рекомендуется измерить 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.

Пациенты с эпилепсией

Известно, что трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому препарат 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 применении нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог на фоне применения препарата Кломипрамин зависит от дозы препарата. В связи с этим не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата Кломипрамин. Так же, как и другие трициклические антидепрессанты, препарат Кломипрамин применяют в сочетании с электросудорожной терапией только при условии тщательного медицинского наблюдения.

Пожилые пациенты в возрасте до 65 лет

Следует с осторожностью применять препарат у пожилых пациентов в возрасте до 65 лет (см. раздел 4.2., 4.8. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени, почек и пациенты с опухолями мозгового слоя надпочечников

Необходимо с осторожностью применять препарат Кломипрамин у пациентов с нарушением функции печени, нарушением функции почек.

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 (см. раздел 4.2. и 5.2.).

Пациенты с гипертиреозом или принимающим тиреоидные средства

Следует соблюдать осторожность у пациентов с гипертериозом, или получающих препараты гормонов щитовидной железы; возможно появление кардиотоксического действия.

Пациенты с хроническими запорами

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

Пациенты с повышенным внутриглазным давлением, в том числе пациенты с закрытоугольной глаукомой

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. Возможно также снижение слезоотделения и накопления слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Пациенты с задержкой мочи в анамнезе (в том числе вследствие гиперплазии простаты)

Поскольку препарат обладает м-холиноблокирующими свойствами, его следует применять с особой осторожностью у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о задержке мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы).

Серотониновый синдром

В связи с риском развития серотонинергической токсичности следует придерживаться рекомендованного режима дозирования (см. раздел 4.2.).

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

Нарушение психики, в том числе суицидальное поведение

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 симптомов в независимости 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 Кломипрамин по любому из показаний, следует обследовать 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 возникновения других психиатрических симптомов, в том числе и суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащему врачу!

Имеются данные, свидетельствующие о том, что при передозировке препаратом Кломипрамин 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.

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 Кломипрамин или его отмена и назначении антипсихотической терапии. После купирования указанных состояний, при необходимости лечение препаратом Кломипрамин 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.

Анафилактические реакции

В связи с появлением сообщений о развитии анафилактического шока при применении кломипрамина, необходим строгий контроль за состоянием пациентов, получающих препарат Кломипрамин внутривенно.

Синдром «отмены»

Следует избегать резкой отмены препарата Кломипрамин из-за риска развития синдрома «отмены». 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 (см. раздел 4.2. и 4.8.).

Этанол

Следует учитывать, что этанол может усиливать нежелательные явления препарата на ЦНС, такие как нечеткость зрения, сонливость и другие (см. раздел 4.5. и 4.8.).

Другие важные сведения и меры предосторожности

Хотя об изменениях содержания 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.

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

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

Данных о влиянии длительного лечения препаратом Кломипрамин 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

Противопоказанные комбинации

Ингибиторы МАО (линезолид, фуразолидон и другие) (см. раздел. 4.3.)

Не следует применять кломипрамин в течение, по крайней мере, 2 недель после отмены ингибиторов МАО из-за риска развития таких состояний, как гипертонический криз, повышение температуры тела, а также симптомов серотонинового синдрома: миоклонус, агитация, судороги, делирий и комы. Того же правила следует придерживаться в случае, если ингибитор МАО применяется 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.

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 применяется после отмены препарата Кломипрамин, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели.

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

Антиаритмические препараты (например, хинидин и пропafenон) (см. раздел 4.3.)

Антиаритмические препараты не следует применять одновременно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6.

Комбинации, одновременное применение которых не рекомендуется

Диуретические препараты

Диуретические препараты могут привести к возникновению гипокалиемии, которая, в свою очередь, увеличивает риск удлинения интервала QTc и развитию аритмий «torsade des pointes». Коррекцию гипокалиемии следует проводить до начала терапии препаратом (см. раздел 4.2.). Возможно возникновение необходимости коррекции других нарушений водно-электролитного баланса, например, гипомagneмии, до начала терапии препаратом.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.2. и 4.4.)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (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 селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина, трициклическими антидепрессантами и препаратами лития, возможно развитие серотонинового синдрома (см. раздел 4.4.). 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 Кломипрамин с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может привести к усилению воздействия на серотониновую систему.

Другие возможные комбинации

Лекарственные взаимодействия, усиливающие терапевтические эффекты препарата Кломипрамин

Ингибиторы изоферментов CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4

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 совместный 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.

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

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

Нейролептики

Одновременное применение нейролептиков (например, производных фенотиазина) может приводить к увеличению концентраций в плазме трициклических антидепрессантов, снижению судорожного порога и возникновению судорог. Комбинация с тиоридазином может привести к развитию тяжелых нарушений сердечного ритма.

Метилфенидат

Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, возможно, за счет подавления их метаболизма. При этом может потребоваться снижения дозы последних.

Вальпроевая кислота

При одновременном применении вальпроевой кислоты и кломипрамина возможно ингибирование изофермента CYP2C и/или уридилдифосфатглюкуронилтрансферазы, что может привести к повышению концентрации кломипрамина и десметилкломипрамина в плазме крови.

Гормональные контрацептивы

Нет данных, подтверждающих взаимодействие между кломипразином (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 изофермента 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 одновременном применении трициклических антидепрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки) рекомендуется проводить контроль терапевтического действия антидепрессантов, и, при необходимости, коррекцию режима дозирования.

Лекарственные взаимодействия, снижающие терапевтические эффекты препарата Кломипрамин

Индукторы изоферментов CYP3A и CYP2C

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 CYP2C19), может приводить к ускорению метаболизма, снижению концентрации кломипрамина в плазме и снижению эффективности препарата Кломипрамин.

Индукторы изофермента CYP1A2

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).

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 и через 4–6 ч после применения смол.

Зверобой продырявленный

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

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие влияния на препарат Кломипрамин

Трициклические антидепрессанты могут потенцировать действие препаратов, обладающих м-холиноблокирующим действием (например, производных фенотиазина, противопаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, блокаторов Н₁-гистаминовых рецепторов) на орган зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь. Кроме того, при одновременном применении вышеуказанных препаратов возникает риск развития гипертермии.

Кломипрамин может снижать или полностью устранять антигипертензивное действие гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и 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).

Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие этанола и других средств, обладающих угнетающим влиянием на ЦНС (например, барбитуратов, бензодиазепинов или средств для наркоза) (см. раздел 4.4.).

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

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

Кроме того, кломипрамин является *in vitro* и *in vivo* ингибитором активности изофермента CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать

концентрации одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP2D6.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения препарата Кломипрамин при беременности ограничен.

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 Кломипрамин следует, по возможности, постепенно отменить, по крайней мере, за 7 недель до ожидаемых родов.

Следует избегать применения препарата Кломипрамин при беременности (см. раздел 4.3.), за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери, несомненно, превышает потенциальный риск для плода, поскольку имеются отдельные сообщения о возможной связи между приемом трициклических антидепрессантов и нарушениями развития плода.

Лактация

Следует либо прекратить грудное вскармливание, либо отменить прием препарата, так как кломипрамин проникает в грудное молоко (см. раздел 4.3.).

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

Кломипрамин оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При возникновении на фоне применения препарата Кломипрамин сонливости, нечеткости зрения и других нарушений со стороны ЦНС (нарушение внимания, спутанность сознания, дезориентация, аггравация депрессии, делирий и т.д. (см. раздел 4.8.)), необходимо 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

Включая нежелательные реакции, описанные для таблетированных форм препарата.

Большинство наблюдающихся нежелательных явлений (НЯ), как правило, носят слабовыраженный и преходящий характер, разрешаются при продолжении терапии или при уменьшении дозы препарата. Они не всегда коррелируют с концентрацией активного вещества в плазме крови или с дозой препарата. Некоторые нежелательные явления, такие

как чувство усталости, нарушения сна, ажитация, тревога, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии.

В случае развития серьезных побочных реакций со стороны нервной системы или нарушений психики препарат Кломипрамин должен быть отменен!

Табличное резюме нежелательных реакций

Внутри каждого системно-органный класс нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической систем	Очень редко	лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	системные анафилактические и анафилактоидные реакции, включая снижение АД
Эндокринные нарушения	Очень редко	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	повышение аппетита
	Часто	снижение аппетита
Психические нарушения	Очень часто	беспокойство
	Часто	спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пожилых пациентов и пациентов с болезнью Паркинсона), тревога, ажитация, нарушения сна, маниакальное расстройство, гипоманиакальные состояния, агрессивность, деперсонализация, ухудшение течения депрессии, бессонница, кошмарные сновидения, делирий
	Нечасто	активация психотических симптомов
Нарушения со стороны	Очень часто	головокружение, тремор, головная

нервной системы		боль, миоклонус, патологическая сонливость
	Часто	нарушения речи, парестезии, повышение тонуса мышц, дисгевзия, нарушения памяти, нарушение концентрации внимания
	Нечасто	судороги, атаксия
	Очень редко	злокачественный нейролептический синдром
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	нарушение аккомодации, нечеткость зрения
	Часто	мидриаз
	Очень редко	глаукома
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, клинически незначимые изменения на электрокардиограмме (например, интервала ST или зубца T) у пациентов без патологии сердца
	Нечасто	аритмия, повышение АД
	Очень редко	нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, изменения интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса, желудочковая тахикардия типа «пируэт» («torsade de pointes»), особенно у пациентов с гипокалиемией)
Нарушения со стороны сосудов	Часто	«приливы»

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	зевота
	Очень редко	аллергический альвеолит (пневмонит) с/без эозинофилии
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	тошнота, сухость во рту, запор
	Часто	рвота, абдоминальные нарушения, диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	гепатит с желтухой или без нее
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	повышенное потоотделение
	Часто	аллергический дерматит (сыпь, крапивница), реакции фотосенсибилизации, зуд
	Очень редко	пурпура, алопеция
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	нарушение мочеиспускания
	Очень редко	задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень часто	нарушение либидо, эректильная дисфункция
	Часто	галакторея, увеличение молочных (грудных) желез
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	усталость
	Очень редко	отек (местный и общий), повышение температуры тела, реакции в месте введения (тромбофлебит, лимфангит, чувство жжения, аллергические кожные реакции)
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	увеличение массы тела
	Часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз
	Очень редко	изменения на электроэнцефалограмме

Описание отдельных нежелательных реакций

НЯ по данным пострегистрационных исследований, зарегистрированные при применении препарата в других лекарственных формах (частота неизвестна, поскольку информация о данных НЯ сообщается в добровольном порядке из популяции неопределенного размера):

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: рабдомиолиз (как осложнение злокачественного нейролептического синдрома).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: анэякуляция, задержка эякуляции.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: повышение уровня пролактина в плазме крови.

Травмы, интоксикации и осложнение процедур

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

Синдром «отмены» (см. раздел 4.2. и 4.4.)

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

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Пожилые пациенты особенно чувствительны к антихолинергическим, неврологическим, психиатрическим эффектам препарата или влиянию его на сердечно-сосудистую систему. Метаболизм и выведение лекарственных препаратов у пациентов данной категории могут быть замедлены, что может привести к повышению концентрации препарата в плазме крови при применении терапевтических доз (см. разделы 4.2. и 4.4.).

У пациентов старше 65 лет применение препарата противопоказано (см. раздел 4.3.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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
(Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. 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

О случаях передозировки препарата Кломипрамин в форме раствора для инъекций не сообщалось. Ниже приведена информация о передозировке препаратом при приеме внутрь. Симптомы, развивающиеся при передозировке препаратом, 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 часов после приема препарата и достигают максимальной выраженности по прошествии 24 часов. 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 QTc, аритмии (включая «torsade des pointes»), нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность; в очень редких случаях – остановка сердца.

Кроме того, возможны 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 Кломипрамин, особенно у детей, пациента следует госпитализировать и внимательно наблюдать в течение как минимум 72 ч. Если пациент в сознании, следует как можно быстрее провести промывание желудка или вызвать рвоту. В связи с повышением риска 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 трубкой с манжетой; рвоту в этом случае не вызывают. Указанные мероприятия рекомендуется проводить даже в том случае, если с момента передозировки прошло 12 часов или более, так как м-холиноблокирующее действие препарата Кломипрамин может замедлять опорожнение желудка. Для уменьшения всасывания препарата полезно применение 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 брадикардией 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 и пиридостигмин могут вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судороги, применять эти препараты для лечения передозировки препаратом Кломипрамин 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 действие кломипрамина осуществляется за счет его способности ингибировать обратный нейрональный захват норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ), 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, блокада H_1 -гистаминовых и $5HT_2$ -серотониновых рецепторов.

Клиническая эффективность и безопасность: Препарат Кломипрамин действует на депрессивный синдром в целом, включая такие его типичные проявления, как психомоторная заторможенность, сниженное 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, очевидно связано с улучшением опосредуемой серотонином и норадреналином нейрональной передачи импульсов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При повторном внутримышечном или внутривенном введении кломипрамина в дозе 50–150 мг в сутки равновесная концентрация достигается на 2-ой неделе лечения. Значения равновесной концентрации кломипрамина колеблются от менее 15 нг/мл до 447 нг/мл, а его фармакологически активного метаболита N-десметилкломипрамина - от менее 15 нг/мл до 669 нг/мл.

Распределение

Связь кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97,6%. Кломипрамин значительно распределяется в теле, 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 концентрации, близкой к концентрации в плазме крови, а также проникает через плаценту.

Биотрансформация

Кломипрамин метаболизируется, главным образом, путем деметилирования с образованием активного метаболита N- десметилкломипрамина. В этой реакции участвуют несколько изоформ цитохрома P450, но в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Кломипрамин и N-десметилкломипрамин гидроксилируются до 8-гидроксикломипромина или 8-гидрокси-N- десметилкломипрамина. Кломипрамин также гидроксилируется в положении 2; N-десметилкломипрамин может в дальнейшем демитилироваться 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

После внутримышечного и внутривенного введения конечный период полувыведения кломипрамина составляет в среднем 25 ч (диапазон колебаний от 20 до 40 ч) и 18 ч, соответственно. Около 2/3 от однократной дозы кломипрамина выводится в виде водорастворимых конъюгатов почками и примерно 1/3 дозы – через кишечник. В неизмененном виде почками выводится около 2% дозы кломипрамина и около 0,5% десметилкломипрамина.

Почечная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов клиренс кломипрамина ниже, чем у более молодых пациентов. 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 (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Применение препарата у пациентов старше 65 лет противопоказано (см. раздел 4.3.).

Этнические различия

Несмотря на то, что до сих пор влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику препарата не изучалось, известно, что метаболизм кломипрамина зависит от генетических факторов, которые могут приводить 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

Глицерин (глицерол) в пересчете на 100% вещество

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Раствор препарата Кломипрамин несовместим с раствором диклофенака.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл в ампулы нейтрального стекла класса D. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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.

Для приготовления инфузионного раствора (для внутривенных инфузий) используют 250-500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или раствора глюкозы.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России)

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11

Тел.: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация.

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России).

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11

Тел.: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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