



Инструкция

по медицинскому применению лекарственного средства

Клофранил

Clofranil

кас 12 от 04.12.2012

МНН: кломипрамин (clomipramine).**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав***Таблетка содержит:* кломипрамина гидрохлорид 25 мг;*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, тальк очищенный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А), бриллиантовый синий (Е 133);*оболочка:* гипромеллоза 2910 (Метоцел Е5), полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е171), тальк очищенный, бриллиантовый синий (Е 133).**Описание**

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

Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессанты. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.**Код АТХ:** N06AA04.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Кломипрамин ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина(5-НТ), высвобождающихся в синаптическую щель, причем наиболее важным является подавление обратного захвата серотонина. Кломипрамин оказывает также альфа₁-адренолитическое, антихолинергическое и антигистаминное действие. Кломипрамин воздействует на депрессивный симптом в целом, особенно на такие его проявления, как психомоторная заторможенность, угнетенное настроение, тревожность. Клинический эффект отмечается через 2-3 недели лечения. Кломипрамин оказывает также специфическое воздействие при обсессивно-компульсивных расстройствах.

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

Фармакокинетика**Всасывание**

После приема внутрь кломипрамин полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Системная биодоступность составляет около 50%, это связано с выраженным метаболизмом при «первом прохождении» через печень, приводящем к образованию метаболита N-дезметилкломипрамина. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность кломипрамина. Возможно лишь некоторое замедление его абсорбции и, следовательно, увеличение времени достижения C_{max} в плазме крови.

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

Распределение

Связывание кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97,6%. Кажущийся V_d составляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрация кломипрамина в спинномозговой жидкости составляет около 2% от уровня его в плазме крови.



Кломипрамин проникает в материнское молоко, где определяется в концентрациях, близких к концентрациям в плазме крови.

Метаболизм

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

Выведение

2/3 от однократной дозы кломипрамина выводится в виде водорастворимых конъюгатов с мочой и 1/3 дозы - с калом. В неизменном виде с мочой выводится около 2% от принятой дозы кломипрамина и около 0,5% десметилкломипрамина. T_{1/2} из плазмы для кломипрамина составляет в среднем 21 час (12 - 36 часов), а десметилкломипрамина - в среднем 36 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

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

Показания к применению

Взрослые

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

Дети и подростки

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

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

Способ применения и режим дозирования

Принимают внутрь.

Таблетка Клофранила 25 мг с разделительной риской может быть разделена на две части, содержащие по 12,5 мг в каждой. При необходимости применения кломипрамина в дозировке 10 мг или 30 мг следует использовать другую лекарственную форму (драже 10 мг и 30 мг).

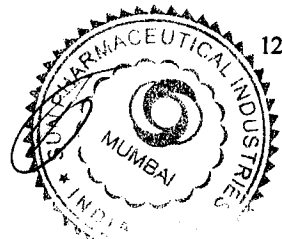
Перед началом приема кломипрамина следует устранить гипокалиемию.

Дозу препарата подбирают индивидуально, с учетом состояния пациента.

Цель лечения состоит в достижении оптимального эффекта на фоне применения как можно меньших доз препарата, а также в осторожном их увеличении, особенно у пациентов пожилого возраста и подростков, которые более чувствительны к кломипрамину, чем пациенты промежуточных возрастных групп.

Взрослые

Депрессивные состояния, обсессивно-компульсивные расстройства, фобии



Рекомендуемая начальная доза кломипрамина - 10-25 мг в сутки в один прием (в тяжелых случаях начальная доза кломипрамина может составлять 75 мг в сутки). Дозу увеличивают на 25 мг каждые 3-4 дня до достижения суточной дозы 100-150 мг к концу 2 недели лечения (в один прием перед сном или в 2-3 приема). Для многих пациентов доза 30-50 мг в сутки оказывается достаточной. Некоторым пациентам требуются более высокие дозы кломипрамина, особенно в случаях лечения обсессивно-компульсивных расстройств и фобий. В тяжелых случаях суточная доза может быть повышена до максимальной, составляющей 250 мг. После того, как будет достигнуто улучшение состояния, пациента переводят на поддерживающую дозу препарата, составляющую в среднем 50-100 мг в сутки.

Панические расстройства, агорафобия

Рекомендуемая начальная доза кломипрамина - 10 мг в сутки. Затем в зависимости от переносимости препарата его дозу повышают до достижения желаемого эффекта. Средняя суточная доза - 25-100 мг. При необходимости возможно повышение дозы до 150 мг в сутки. Рекомендуется продолжать лечение на протяжении не менее 6 месяцев, медленно снижая в течение этого времени поддерживающую дозу препарата.

Катаплексия, сопутствующая нарколепсии

Средняя суточная доза кломипрамина - 10-75 мг.

Хронический болевой синдром

Дозу кломипрамина следует подбирать индивидуально. Средняя суточная доза - 10-150 мг. При этом следует учитывать сопутствующий прием анальгетических средств и возможность уменьшения использования последних.

Дети и подростки (возраст 0-18 лет)

Обсессивно-компульсивные расстройства

Рекомендуемая начальная доза кломипрамина - 25 мг в сутки. В течение первых 2 недель дозу постепенно повышают (с учетом переносимости) каждые 3-4 дня до достижения к концу 2 недели лечения суточной дозы 100-150 мг либо дозы, вычисленной из расчета 3 мг/кг массы тела (в зависимости от того, какая доза меньше), в один прием перед сном или в 2-3 приема. В течение последующих нескольких недель дозу продолжают постепенно повышать до достижения суточной дозы либо равной 200 мг, либо вычисленной из расчета 3 мг/кг массы тела (в зависимости от того, какая доза меньше).

Ночной энурез

Начальная суточная доза кломипрамина для детей в возрасте 6-8 лет - 20-30 мг; 9-12 лет - 25-50 мг; для детей старше 12 лет - 25-75 мг. Применение более высоких доз показано пациентам, у которых полностью отсутствует клинический эффект после 1 недели лечения. Обычно вся суточная доза препарата назначается в один прием после ужина, но в тех случаях, когда непроизвольное мочеиспускание отмечается в ранние ночные часы, часть дозы кломипрамина назначают в 16 часов. После достижения желаемого эффекта лечение следует продолжать в течение 1-3 месяцев, постепенно снижая дозу препарата.

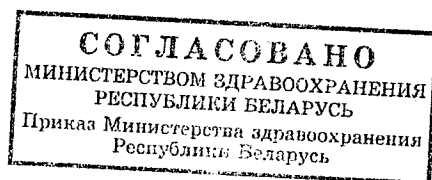
Пожилые пациенты

Начальная суточная доза составляет 10 мг. Затем в течение примерно 10 суток можно с осторожностью повышать дозу до оптимального уровня 30-75 мг в сутки и поддерживать эту дозу до окончания лечения. Следует контролировать артериальное давление и сердечный ритм.

Поддерживающая терапия

Поддерживающую терапию следует проводить на самом низком эффективном уровне. Для минимизации седативного эффекта в дневное время суточную дозу следует назначать перед отходом ко сну. При возврате симптомов доза должна быть увеличена до достижения контроля над состоянием пациента. Периодически пациенты должны обследоваться на предмет необходимости продолжения лечения.

Чтобы избежать синдрома отмены при прекращении терапии требуется постепенное снижение дозы и постоянный контроль состояния пациента.



Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кломипрамину и другим компонентам препарата, перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам группы дибензамина.
- Одновременное применение ингибиторов МАО, а также в период менее 14 дней до или после их применения.
- Одновременное применение селективных ингибиторов МАО типа А обратимого действия (таких как моклобемид).
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Врожденный синдром удлинения интервала QT.

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

Не рекомендуют применять кломипрамин у детей в возрасте до 6 лет.

Антиаритмические препараты, такие как хинидин и пропафенон, являются сильными ингибиторами CYP2D6 и поэтому они не могут быть назначены одновременно с трициклическими антидепрессантами.

Применение при беременности и кормлении грудью

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

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

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

Применение при нарушениях функции печени

У пациентов с заболеваниями печени рекомендуется периодический контроль активности печеночных ферментов.

Осторожность необходима при лечении трициклическими антидепрессантами пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, а также с опухолями мозгового слоя надпочечников (например, феохромоцитомой, нейробластомой), так как в этом случае данные препараты могут провоцировать развитие гипертонического криза.

Применение у пожилых пациентов

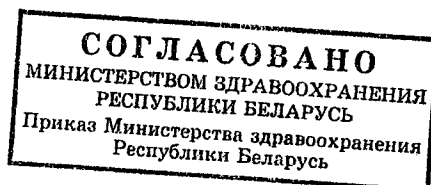
Лица пожилого возраста особенно чувствительны к действию кломипрамина на нервную систему, сердечно-сосудистую систему, влиянию препарата на психический статус, а также к антихолинергическому действию кломипрамина. Метаболизм и выведение лекарственных средств в этом возрасте могут замедляться, что приводит к повышению концентраций препаратов в плазме крови даже при использовании в средних терапевтических дозах.

Применение в педиатрии

Препарат не рекомендуют применять у детей в возрасте до 6 лет.

Побочное действие

Побочные эффекты обычно слабо выражены и проходят в процессе лечения или после снижения дозы препарата, зачастую они связаны с симптомами заболевания, а не с приемом кломипрамина. Нежелательные реакции не всегда коррелируют с концентрацией кломипрамина в плазме крови или с его дозой. Некоторые нежелательные явления, такие как общая слабость, нарушения сна, волнение, чувство



тревоги, запор, сухость во рту зачастую бывает трудно отличить от проявлений депрессии.

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

Нежелательные реакции перечислены в зависимости от частоты их возникновения, начиная с самых частых: возникающие очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, но $< 10\%$); иногда ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$, включая отдельные случаи).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы. Психический статус: очень часто - сонливость, чувство усталости, беспокойство, повышение аппетита; часто - спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревожное состояние, ажитация, нарушения сна, маниакальное состояние, гипоманиакальное состояние, агрессивность, нарушения памяти, деперсонализация, усиление депрессии, нарушения концентрации внимания, бессонница, ночные кошмары, зевота; иногда - активация симптомов психоза. *Неврологический статус:* очень часто - головокружение, тремор, головная боль, миоклонус; часто - делирий, нарушения речи, парестезии, мышечная слабость, повышение тонуса мышц; иногда - судороги, атаксия; очень редко - изменения на ЭЭГ, повышение температуры тела.

Эффекты, обусловленные антихолинергической активностью: очень часто - сухость во рту, повышенная потливость, запоры, нарушения аккомодации, нечеткость зрения ("пелена перед глазами"), нарушения мочеиспускания; часто - приливы, мидриаз; очень редко - глаукома, задержка мочи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца T) у пациентов без патологии сердца; иногда - аритмии, повышение АД; очень редко - нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, изменения интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса, двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия - желудочковые нарушения ритма типа "пируэт"), особенно у пациентов с гипокалиемией).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота; часто - рвота, дискомфорт в животе, диарея, анорексия, повышение уровня трансаминаз; очень редко - гепатит с желтухой или без нее.

Дерматологические реакции: часто - аллергические кожные реакции (сыпь, крапивница), фотосенсибилизация, зуд; очень редко - отеки (местные или общие), выпадение волос.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: очень часто - повышение массы тела, нарушения либидо и потенции; часто - галакторея, увеличение молочных желез; очень редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Реакции повышенной чувствительности: очень редко - аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее, системные анафилактические/анафилактикоидные реакции, включая гипотензию.

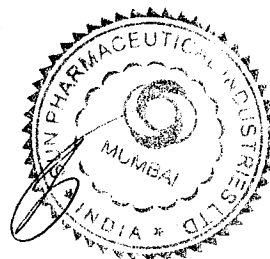
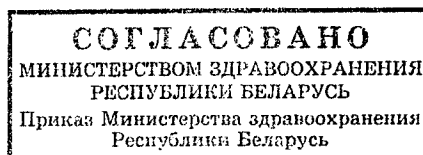
Со стороны системы кроветворения: очень редко - лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, пурпура.

Со стороны органов чувств: часто - нарушения вкусовых ощущений, шум в ушах.

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

Эпидемиологические исследования, включавшие в основном пациентов старше 50 лет, показали повышение риска переломов костей при приеме трициклических антидепрессантов.

Особые указания



Трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому кломипрамин должен применяться с осторожностью у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, при повреждениях головного мозга любой этиологии, при одновременном использовании нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожной активностью (например, бензодиазепины).

С особой осторожностью следует назначать кломипрамин пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями: сердечно-сосудистой недостаточностью, нарушениями внутрисердечной проводимости (например, АВ-блокада I-III степени), аритмией. У таких пациентов, так же как и у пациентов пожилого возраста, необходимо регулярно контролировать артериальное давление и ЭКГ.

Поскольку препарат обладает антихолинергическими свойствами, его следует использовать с особой осторожностью у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о повышенном внутриглазном давлении, закрытоугольной глаукоме или задержке мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы). Вследствие антихолинергического действия, свойственного трициклическим антидепрессантам, возможно снижение слезоотделения и накопление слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Осторожность необходима при лечении трициклическими антидепрессантами пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, а также у пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (например, феохромоцитомой, нейробластомой), так как в этом случае данные препараты могут провоцировать развитие гипертонического криза.

Известно, что у пациентов с циклическими аффективными расстройствами, принимающих трициклические антидепрессанты, в период депрессивной фазы могут развиваться маниакальные или гипоманиакальные состояния. В таких случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы кломипрамина или в его отмене и назначении антипсихотической терапии. После купирования указанных состояний, если имеются показания, лечение кломипразином в низких дозах может быть возобновлено.

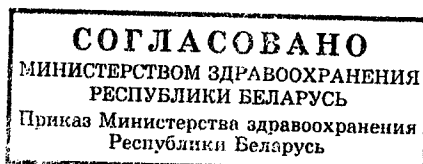
У предрасположенных пациентов и пациентов пожилого возраста трициклические антидепрессанты могут провоцировать развитие лекарственных делириозных психозов, преимущественно в ночное время. После отмены препарата указанные расстройства проходят в течение нескольких дней.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, страдающих гипертиреозом, или получающих препараты гормонов щитовидной железы, которые могут оказывать кардиотоксическое действие.

Хотя об изменении уровня лейкоцитов в период лечения кломипразином 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.

Необходима осторожность при использовании кломипрамина у пациентов с хроническими запорами. Трициклические антидепрессанты могут вызывать паралитическую кишечную непроходимость, преимущественно у пациентов пожилого возраста или у пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим.

При применении кломипрамина в дозах, превышающих средние терапевтические или если концентрация кломипрамина в плазме превышает среднюю терапевтическую, существует риск удлинения интервала QT_c и возникновения двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (желудочковые нарушения ритма типа "пируэт"). Это наблюдается в случае совместного приема с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата



серотонина и норадреналина. В связи с этим необходимо избегать совместного приема кломипрамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию. Также необходимо избегать совместного приема с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT_c. Применение диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии.

Установлено, что гипокалиемия является фактором риска удлинения интервала QT_c и возникновения двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (желудочковые нарушения ритма типа "пируэт"). Поэтому гипокалиемия должна быть устранена до начала терапии кломипрамином.

Кломипрамин следует с осторожностью назначать одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, а также с диуретиками.

Из-за риска развития серотониновой токсичности следует придерживаться рекомендуемых доз и повышать дозу с осторожностью в том случае, если кломипрамин применяют одновременно с серотонинергическими препаратами.

При одновременном применении кломипрамина с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, препараты лития, возможно развитие серотонинового синдрома с такими симптомами как повышение температуры тела, миоклонус, агитация, судороги, делирий и кома. При необходимости назначения флуоксетина, рекомендуется делать двух- трехнедельный перерыв между применением кломипрамина и флуоксетина.

У многих пациентов с паническими расстройствами в начале лечения кломипрамином усиливается тревога. Такое парадоксальное усиление тревоги наиболее выражено в первые дни терапии и обычно проходит в течение двух недель.

У больных шизофренией, получающих трициклические антидепрессанты, иногда отмечается активация психоза.

Как и другие трициклические антидепрессанты, кломипрамин назначают в сочетании с электросудорожной терапией только при условии тщательного медицинского наблюдения.

Выраженным депрессиям свойственен риск суицидальных действий, 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 психиатрических симптомов в независимости от того, получают они терапию антидепрессантами или нет. Антидепрессанты увеличивали риск суицидальных мыслей и суицидального поведения в краткосрочных исследованиях у детей и подростков с депрессиями и другими психическими заболеваниями.

Всех пациентов, принимающих кломипрамин, следует обследовать на предмет ухудшения клинической картины, суицидального поведения и других психиатрических симптомов, особенно в начальной фазе терапии или при изменении дозы препарата. У таких пациентов следует рассматривать возможность изменения режима терапии, включая возможную отмену препарата, особенно если такие изменения ярко выражены, появились внезапно или не наблюдались у пациентов исходно.

Семьи и опекуны пациентов (как детей, так и взрослых), принимающих антидепрессанты, 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.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что на фоне приема кломипрамина отмечается меньшее число летальных исходов вследствие передозировки, чем на фоне приема других трициклических антидепрессантов.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



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

Применение диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии, при которой возрастает риск удлинения интервала QT_c и возникновения двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа "пируэт". До начала терапии кломипрамином должна быть проведена коррекция гипокалиемии.

Отмена приема кломипрамина

Следует избегать резкой отмены кломипрамина, так как это может привести к побочным реакциям. Если принято решение прекратить лечение, препарат следует отменять постепенно, настолько быстро, насколько это позволяет клиническая ситуация. В случае внезапной отмены или быстрого снижения дозы кломипрамина часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, раздражительность, чувство тревоги.

В процессе лечения кломипрамином необходимо воздерживаться от приема алкоголя (алкоголь может усиливать нежелательные явления со стороны ЦНС, такие как нечеткость зрения, сонливость).

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

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

Трициклические антидепрессанты, в том числе и кломипрамин, могут потенцировать действие антихолинергических средств (фенотиазин, антипаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, антигистаминных препаратов) на орган зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь.

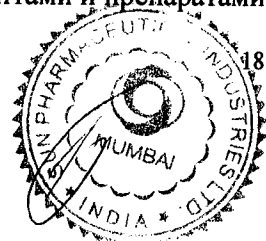
Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие этанола и других средств, обладающих угнетающим влиянием на ЦНС (например, барбитуратов, бензодиазепинов или средств для наркоза).

Не следует назначать кломипрамин как минимум в течение 2 недель после отмены ингибиторов МАО из-за риска развития таких тяжелых симптомов и состояний, таких как гипертонический криз, повышение температуры тела, а также симптомов серотонинового синдрома: миоклонуса, ажитации, судорог, делирия и комы. Такого же правила следует придерживаться в том случае, если ингибитор МАО назначается после предшествующего лечения кломипрамином. В любом из этих случаев начальные дозы кломипрамина или ингибитора 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 ингибитора МАО типа А обратимого действия (моклобемид). Но если ингибитор МАО типа А назначается после отмены кломипрамина, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели.

Совместное применение кломипрамина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может привести к усилению действия на серотониновую систему. При одновременном применении кломипрамина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (норэпинефрина), трициклическими антидепрессантами и препаратами

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



лития возможно развитие серотонинового синдрома с такими симптомами как повышение температуры тела, миоклонус, ажитация, судороги, делирий и кома.

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

Кломипрамин может усиливать действие на сердечно-сосудистую систему симпатомиметических средств (адреналина, норадреналина, изопrenalина, эфедрина и фенилэфрина) даже тогда, когда эти вещества входят в состав местных анестетиков.

Фармакокинетическое взаимодействие

Совместный прием 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-дезметилкломипрамина.

- Ингибиторы MAO (например, моклобемид) противопоказаны при приеме кломипрамина, так как *in vivo* они являются сильными ингибиторами CYP2D6.
- Антиаритмические препараты (например хинидин и пропафенон) не следует применять совместно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются сильными ингибиторами CYP2D6.
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин, пароксетин или сертралин) ингибируют CYP2D6, другие препараты указанной группы (например флувоксамин) ингибируют также CYP1A2, CYP2C19, что может привести к увеличению концентрации кломипрамина в плазме и развитию соответствующих нежелательных эффектов. Наблюдалось 4-кратное увеличение равновесной концентрации кломипрамина при совместном приеме с флувоксамином (концентрация N-дезметилкломипрамина снижалась в 2 раза).
- Совместное применение нейролептиков (например, фенотиазины) 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.
- Совместное применение с блокатором гистаминовых H₂-рецепторов циметидином (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.
- Не имеется данных, подтверждающих взаимодействие между кломипрамином (в дозе 25 мг в сутки) и пероральных контрацептивов (15 или 30 мг 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. При совместном применении трициклических антидепрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мг в сутки) рекомендуется мониторинг терапевтического действия антидепрессантов, при необходимости - коррекция режима дозирования.
- Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов, возможно, за счет подавления их метаболизма. При совместном применении указанных препаратов возможно повышение концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, при этом может потребоваться снижение дозы последних.
- Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагуляционное действие кумаринов (например, варфарина), возможно путем ингибирования их

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



метаболизма (CYP2C9). Не имеется данных, доказывающих способность кломипрамина ингибировать метаболизм антикоагулянтов (варфарин). Тем не менее, при использовании этого класса лекарственных средств рекомендуется контроль концентрации протромбина в плазме.

Совместный прием кломипрамина с препаратами - индукторами цитохрома P₄₅₀, особенно CYP3A4, CYP2C19 и/или CYP1A2, может приводить к повышению метаболизма и снижать эффективность кломипрамина.

Совместный прием кломипрамина с препаратами - индукторами CYP3A и CYP2C, такими как рифампицин или противосудорожные препараты (например барбитураты, карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин), может привести к снижению концентрации кломипрамина в плазме.

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

- Кломипрамин ингибирует активность CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрации одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием CYP2D6, у лиц с фенотипом сильного метаболизатора.

Передозировка

Симптомы, развивающиеся при передозировке кломипрамина, сходны с теми, которые описаны при передозировке других трициклических антидепрессантов.

Главными осложнениями являются нарушения со стороны деятельности сердца и неврологические расстройства. У детей случайный прием препарата в любой дозе внутрь должен расцениваться как весьма серьезное и грозящее летальным исходом событие.

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

Со стороны ЦНС: сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, агитация, усиление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетонидные движения, судороги. Могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД, тахикардия, удлинение интервала QT_c, аритмии (включая желудочковые нарушения ритма типа "пируэт"), нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца.

Прочие: возможны угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость, олигурия или анурия.

Лечение: специфического антидота не существует; лечение в основном симптоматическое и поддерживающее. При подозрении на передозировку кломипрамина, особенно у детей, пациента следует госпитализировать и внимательно наблюдать в течение как минимум 72 часов.

Если пациент в сознании, следует как можно быстрее провести промывание желудка или вызвать рвоту. Если пациент без сознания, перед началом промывания желудка для профилактики аспирации следует провести интубацию трахеи при помощи трубки с манжетой; рвоту в этом случае не вызывают. Указанные мероприятия рекомендуется проводить в том случае, если с момента передозировки прошло 12 часов и более, так как антихолинергическое действие кломипрамина может замедлять опорожнение желудка. Для замедления всасывания препарата полезно использование активированного угля.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Лечение основывается на применении современных методов интенсивной терапии с постоянным мониторингом функции сердца, газового состава и электролитов крови, а также на применении при необходимости таких неотложных мер, как противосудорожная терапия, ИВЛ и методы реанимации. С тех пор, как появились сообщения о том, что физостигмин может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судороги, применять этот препарат для лечения передозировки кломипрамина не рекомендуется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, т.к. концентрации кломипрамина в плазме крови низкие.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +25° С. Беречь от детей.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Срок годности

4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Упаковка

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

Завод-производитель, страна

“Сан Фармасьютикал Идастриз Лтд.”, Индия.



Acme Plaza, Andheri-Kurla Road,
Andheri (E), Mumbai 400059, INDIA

