

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## КЛОФРАНІЛ (CLOFRANIL)

### **Склад:**

*діючі речовини:* clomipramine;

1 таблетка містить кломіпраміну гідрохлориду 25 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят, піпомелоза, титану діоксид (E 117), поліетиленгліколь 6000, діамантовий синій (E 133).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

### **Фармакотерапевтична група.**

Антидепресанти. Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів.

Код АТСN06A A04.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### Дорослі.

Депресивні стани різної етіології, що перебігають з різною симптоматикою:

- ендогенні, реактивні, невротичні, органічні, замасковані, інволюційні форми депресії;
- депресія у хворих на шизофренію і психопатії;
- депресивні синдроми, що виникають в осіб літнього віку; депресивні стани, зумовлені хронічним больовим синдромом або хронічними соматичними захворюваннями;
- депресивні порушення настрою реактивної, невротичної або психопатичної природи.

- Фобії і панічні розлади (напади).
- Обсесивно-компульсивні синдроми.
- Катаплексія, що супроводжує нарколепсію.
- Хронічний больовий синдром (специфічний больовий синдром при захворюванні на рак, нейропатичний та ідіопатичний больові синдроми).

##### Діти.

- Обсесивно-компульсивні синдроми.
- Нічний енурез (тільки у пацієнтів старше 6 років і за умови виключення органічних причин захворювання).

Дотепер що немає достатніх доказів безпеки та ефективності Клофранілу при лікуванні дітей з депресивними станами різної етіології, фобіями, панічними розладами, катаплексією, що супроводжує нарколепсію, та з хронічним больовим синдромом. Тому Клофраніл не слід застосовувати при цих показаннях дітям.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до кломіпраміну або до будь-яких інших інгредієнтів препарату, перехресна підвищена чутливість до трициклічних антидепресантів групи дибензазепіну.

Антиаритмічні препарати, наприклад, гінідин та пропafenон, які потенціюють інгібіцію CYP2D6, не слід призначати у комбінації з трициклічними антидепресантами.

Одночасне застосування інгібіторів MAO, а також період менше 14 днів до і після їх застосування.

Протипоказане також одночасне застосування селективних інгібіторів MAO-A оборотної дії, таких як моклобемід.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда, уроджений синдром подовженого інтервалу QT, гостра інтоксикація депресантами центральної нервової системи (снодійні, аналгетики або психотропні засоби) або алкоголем, гостра затримка сечі, гострий делірій, нелікована закритокутова глаукома, іпертофія простати з остаточною затримкою сечі, пілоростеноз, паралітична кишкова непрохідність.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### ***Дорослі.***

Дозу препарату підбирають індивідуально, з урахуванням стану пацієнта. Тактика лікування полягає у досягненні оптимального ефекту на тлі застосування найменших доз препарату, а також в обережному їх збільшенні, особливо для пацієнтів літнього віку і дітей, чутливіших до Клофранілу, ніж пацієнти проміжних вікових груп. Як попередження подовження інтервалу QT та появи серотонінергічної токсичності необхідно притримуватися рекомендованих доз Клофранілу, а у разі необхідності збільшення дози слід робити це з обережністю, особливо коли одночасно пацієнт приймає препарати, які пролонгують інтервал QT.

*Депресія, обсесивно-компульсивні синдроми і фобії.* Рекомендована початкова доза – 1 таблетка (25 мг) 2-3 рази на добу. Потім протягом 1-го тижня лікування дозу препарату поступово підвищують, наприклад на 25 мг через кожні кілька днів (залежно від переносимості) до досягнення добової дози, що становить 4-6 таблеток по 25 мг. У тяжких випадках добову дозу можна підвищити до максимальної, що дорівнює 250 мг. Після того, як буде досягнуто чітко виражене поліпшення, підбирають підтримуючу дозу препарату, що становить 2-4 таблетки по 25 мг.

*Панічні розлади, агорафобія.* Початкова доза – 10 мг кломіпраміну на добу, можливо, у комбнації з препаратом групи бензодіазепінів. Потім, залежно від переносимості Клофранілу, його дозу підвищують до досягнення бажаного ефекту; після цього поступово відміняють препарат групи бензодіазепінів. Необхідна у цих випадках добова доза Клофранілу значною мірою варіює від пацієнта до пацієнта і знаходиться у діапазоні 25-100 мг. У разі необхідності вона може бути збільшена до 150 мг. Не рекомендується припиняти лікування протягом 6 місяців, підтримуючу дозу протягом цього періоду слід повільно знижувати.

*Катаплексія, що супроводжує нарколепсію.* Добова доза Клофранілу становить 25-75 мг.

*Хронічні больові синдроми.* Дозу Клофранілу слід підбирати індивідуально (10-150 мг на добу), з урахуванням супутнього прийому аналгетичних засобів (а також з урахуванням можливості зменшення їх застосування).

*Пацієнти літнього віку.* Початкова доза – 10 мг на добу. Потім поступово, приблизно протягом 10 днів, добову дозу препарату підвищують до оптимального рівня, що становить 30-50 мг, і зберігають її на цьому рівні до закінчення лікування.

#### ***Діти.***

*Обсесивно-компульсивні синдроми:* початкова доза – 25 мг на добу зі збільшенням в індивідуальному графіку до 3 мг/кг або 100 мг протягом перших 2 тижнів. Доза може бути збільшена протягом наступних кількох тижнів до 3 мг/кг або 200 мг.

*Нічний енурез:* початкова доза Клофранілу для дітей віком 6-8 років становить 20-30 мг; для дітей віком 9-12 років – 1-2 таблетки по 25 мг; для дітей старше 12 років – 1-3 таблетки по 25 мг. Застосування вищих доз показано тим пацієнтам, у яких відсутній клінічний ефект після 1-го тижня лікування.

Зазвичай уся добова доза препарату призначається в один прийом після вечері, але у тих випадках, коли мимовільне сечовипускання відзначається у ранні нічні години, частину дози Клофранілу застосовують раніше, о 16-й годині. Після досягнення бажаного ефекту лікування слід продовжити протягом 1-3 місяців, поступово знижуючи дозу Клофранілу.

Дотепер відсутній досвід лікування дітей віком до 6 років.

Немає достатньо підтверджених даних щодо ефективності лікування дітей та підлітків із депресивним статусом різної етіології, фобіями, панічними нападами, катаплексією, що супроводжує нарколепсію, та хронічним больовим синдромом. Таким чином, Клофраніл не призначають дітям із вищезазначеними показниками.

### ***Побічні реакції.***

Небажані явища, що виникають, як правило, є слабковираженими і транзиторними, зникають у ході продовження лікування або після зниження дози Клофранілу. Вони не завжди пов'язані з рівнем активної речовини препарату у плазмі крові або з його дозою. Деякі небажані явища, такі як загальна слабкість, порушення сну, хвилювання, відчуття тривоги, запор, сухість у роті, часто буває важко відрізнити від проявів депресії.

У разі розвитку тяжких побічних реакцій з боку нервової системи або психічного статусу Клофраніл слід відмінити.

Особливі літнього віку особливо чутливі до змін з боку нервової, серцево-судинної системи, психічної сфери, а також до антихолінергічної дії Клофранілу. Метаболізм і виведення лікарських засобів у цьому віці можуть уповільнюватися, що призводить до підвищення концентрацій препаратів у плазмі крові навіть при застосуванні середніх терапевтичних доз.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 01/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), включаючи поодинокі випадки.

*Психічні порушення:* дуже часто – сонливість, загальна слабкість, занепокоєння, підвищення апетиту; часто – розгубленість, дезорієнтація, галюцинації (особливо у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із хворобою Паркінсона), відчуття тривоги, збудження, порушення сну, маіакальний стан, гіпоманіакальний стан, агресивність, порушення пам'яті, деперсоналізація, посилення депресії, порушення концентрації уваги, безсоння, нічні кошмари, позіхання; нечасто – активація симптомів психозу.

*З боку нервової системи:* дуже часто – запаморочення, тремор, головний біль, міоклонус; часто – делірій, порушення мови, парестезії, м'язова слабкість, підвищення тону м'язів; нечасто – судоми, атаксія; дуже рідко – зміни на електроенцефалограмі, гіперпірексія, екстрапірамідні симптоми (включаючи дискінезію), медикаментозна гарячка, нейролептичний злоякісний синдром.

*З боку серцево-судинної системи:* часто – синусова тахікардія, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія, клінічно незначущі зміни на ЕКГ (наприклад інтервалу ST або зубця T) у пацієнтів, які не мають захворювань серця; іноді – аритмії, підвищення артеріального тиску; дуже рідко – порушення внутрішньосерцевої провідності (наприклад розширення комплексу QRS, збільшення інтервалу QT, зміни інтервалу PQ, блокада ніжок пучка Гіса, двонаправлена шлуночкова тахікардія, особливо у пацієнтів із гіпокаліємією).

*З боку травного тракту:* дуже часто – сухість у роті, запор; часто – нудота; рідко – блювання, дискомфорт у животі, діарея, анорексія, дисгевзія.

*З боку гепатобілярної системи:* часто – підвищення рівня трансаміназ у крові; дуже рідко – гепатит із жовтяницею чи без неї.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* дуже часто – підвищене потовиділення; часто – алергічні шкірні реакції (висипання, кропив'янка), фотосенсибілізація, свербіж; дуже рідко – локальні реакції (тромбофлебіт, лімфангіт, відчуття жару та алергічні шкірні реакції), набряки (місцеві або загальні), випадання волосся.

*З боку сечовидільної системи:* дуже часто – порушення сечовипускання; дуже рідко – затримка сечі та затримка рідини в організмі.

*З боку ендокринної системи та обміну речовин:* дуже часто – збільшення маси тіла, порушення лібідо і потенції; сухість у роті, підвищена пітливість, порушення сечовиділення; часто – галакторея, збільшення молочних залоз, припливи, мідріаз; дуже рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

*З боку імунної системи:* дуже рідко – алергічний альвеоліт (пневмоніт) з еозинофілією або без неї, системні анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи артеріальну гіпотензію.

*З боку системи крові:* дуже рідко – лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, пурпура.

*З боку органів чуття:* часто – порушення смакових відчуттів, шум у вухах, порушення акомодатії, нечіткість зору, мідріаз, глаукома.

Після раптової відміни або швидкого зниження дози Клофранілу іноді виникають такі симптоми як нудота, блювання, біль у животі, діарея, безсоння, головний біль, дратівливість, відчуття тривоги.

### **Передозування.**

Симптоми і скарги, що розвиваються при передозуванні Клофранілу, прийнятого внутрішньо, схожі на ті, що описані при передозуванні інших трициклічних антидепресантів. Головними ускладненнями є порушення з боку діяльності серця і неврологічні розлади. У дітей випадковий прийом препарату внутрішньо необхідно розцінювати як дуже серйозний випадок, який може мати летальний наслідок, незалежно від прийнятої дози.

**Симптоми.** Симптоми зазвичай виникають протягом 4 годин після прийому препарату і досягають максимальної вираженості через 24 години. Унаслідок повільного всмоктування (антихолінергічна дія препарату) тривалість періоду напіввиведення і гепатоентеральної рециркуляції активної речовини, період, протягом якого пацієнт залишається у «зоні ризику», досягає 4-6 днів.

**З боку центральної нервової системи:** сонливість, ступор, кома, атаксія, занепокоєння, збудження, посилення рефлексів, ригідність м'язів, хореоатетодні рухи, судоми. Крім того, можуть спостерігатися симптоми, пов'язані із серотоніновим синдромом (наприклад гіперпірексія, міоклонус, делірій та кома).

**З боку серцево-судинної системи:** артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, подовження інтервалу QT та аритмії з двонаправленою шлуночковою тахікардією, порушення внутрішньосерцевої провідності, шок, серцева недостатність; дуже рідко – зупинка серця.

Крім того, можливі пригнічення дихання, ціаноз, блювання, пропасниця, мідріаз, підвищення потовиділення, олігурія або анурія.

**Лікування.** Специфічного антидоту не існує. Лікування – переважно симптоматичне і підтримуюче. При підозрі на передозування Клофранілу, особливо у дітей, пацієнта слід госпіталізувати і уважно спостерігати за ним протягом 72 годин.

Якщо пацієнт не втратив свідомості, слід якнайшвидше зробити промивання шлунка або спровокувати блювання. Якщо пацієнт є непритомним, перед початком промивання шлунка слід для профілактики аспірації провести інтубацію трахеї за допомогою трубки з манжетою, блювання у цьому випадку не викликають. Вказані заходи рекомендується проводити у тому випадку, якщо з моменту передозування пройшло 12 годин і навіть більше, оскільки антихолінергічна дія Клофранілу може сповільнювати випорожнення шлунка. Для сповільнення всмоктування препарату доцільним є застосування активованого вугілля.

Лікування ґрунтується на застосуванні сучасних методів інтенсивної терапії з постійним моніторингом функцій серця, газового складу та електролітів крові, а також на вживанні за необхідності таких невідкладних заходів як протисудомна терапія, штучна вентиляція легенів і методи реанімації. Відтоді як з'явилися повідомлення про те, що фізостигмін може спричинити виражену брадикардію, асистолію та судоми, застосовувати цей препарат для лікування передозування Клофранілу не рекомендується. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні, оскільки концентрації кломіпраміну у плазмі крові незначні.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Досвід застосування кломіпраміну гідрохлориду у період вагітності обмежений. Оскільки відомі окремі повідомлення про можливий зв'язок між прийомом трициклічних антидепресантів і порушеннями розвитку плода, слід уникати застосування Клофранілу у період вагітності, за винятком тих випадків, коли очікуваний ефект від лікування матері безсумнівно перевищує потенційний ризик для плода.

У випадках, коли трициклічні антидепресанти застосовувалися у період вагітності і до настання пологів, у новонароджених протягом перших кількох годин або днів розвивався синдром відміни, що проявлявся у вигляді задишки, сонливості, колік, дратівливості, артеріальної гіпотензії або гіпертензії, тремору або спастичних явищ. Щоб уникнути розвитку цього синдрому, препарат необхідно у разі можливості поступово відмінити, приблизно за 7 тижнів до очікуваних пологів. Оскільки активна речовина препарату проникає у грудне молоко, слід або припинити годування груддю, або поступово відмінити Клофраніл.

### ***Діти.***

Препарат застосовують дітям старше 6 років. Досвіду застосування кломіпраміну гідрохлориду для лікування дітей віком до 6 років немає. Також немає достатньо підтверджених даних щодо ефективності лікування дітей із депресивним статусом різної етіології, фобіями, панічними нападами, катаплексією, що супроводжує нарколепсію, та хронічним больовим синдромом. Таким чином, кломіпраміну гідрохлорид не призначають дітям із вищезазначеними показаннями.

### ***Особливості застосування.***

### *Ризик суїциду.*

При виражених депресіях зростає ризик суїцидальних дій, який може зберігатися до досягнення істотної ремісії. У зв'язку з цим на початку лікування може бути показана комбнація Клофранілу з препаратами групи бензодіазепінів або з нейролептичними засобами. Є повідомлення про те, що на тлі прийому Клофранілу відзначається менша кількість летальних випадків через передозування, ніж на тлі прийому інших трициклічних антидепресантів.

### *Психічні ефекти.*

У багатьох пацієнтів із панічними нападами на початку лікування Клофранілом посилюється тривожність. Таке парадоксальне посилення тривожності є найвираженішим у перші дні терапії і зазвичай затихає протягом 2 тижнів.

У хворих на шизофренію, які отримують трициклічні антидепресанти, іноді відзначається активація психозу.

Відомо, що у пацієнтів із циклічними афективними розладами, які приймають трициклічні антидепресанти, у період депресивної фази можуть розвиватися маніакальні або гіпоманіакальні стани. У таких випадках може виникнути необхідність знизити дозу Клофранілу або його відмінити і призначити антипсихотичний засіб. Після купірування зазначених станів, якщо є показання, лікування Клофранілом у низьких дозах можна відновлювати.

У пацієнтів, схильних до психічних розладів, і пацієнтів літнього віку трициклічні антидепресанти можуть провокувати розвиток лікарських психозів, переважно вночі. Після відміни лікарського препарату зазначені розлади зникають протягом кількох днів.

### *Серцево-судинні ефекти.*

З особливою обережністю слід призначати Клофраніл пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, перш за все із серцево-судинною недостатністю, порушеннями внутрішньосерцевої провідності (наприклад, з атріовентрикулярною блокадою I-III ступеня) або аритміями. У таких пацієнтів, як і у пацієнтів літнього віку, необхідно регулярно контролювати показники функції серцево-судинної системи та ЕКГ.

Можливий ризик збільшення інтервалу QT при вищих терапевтичних дозах або терапевтичних концентраціях кломіпраміну, а також у випадку сумісного призначення з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну чи інгібіторами зворотного захоплення серотонін-норадреналіну. Тому одночасного призначення препаратів, які можуть спричинювати накопичення кломіпраміну, потрібно уникати. Також необхідно уникати одночасного призначення препаратів, які можуть подовжувати інтервал QTc. В основі цих явищ – гіпокаліємія. Тому перед призначенням кломіпраміну гідрохлорид або кломіпраміну гідрохлорид у поєднанні з інгібіторами серотоніну, серотонін-норадренергічними інгібіторами чи діуретиками необхідно оцінити рівень калію в сироватці крові.

Перед початком терапії Клофранілом слід оцінити рівень калію в сироватці крові та при його зменшенні треба його скоригувати.

Перед початком терапії Клофранілом рекомендується виміряти артеріальний тиск, оскільки у хворих на ортостатичну гіпотензію або з лабільністю судинної системи може відзначатися різке зниження артеріального тиску.

### *Серотонінергічний синдром.*

Через ризик серотонінергічної токсичності необхідно дотримуватися рекомендованих доз і з обережністю збільшувати дозу, якщо одночасно призначений інший серотонінергічний препарат. Синдром серотоніну з такими ознаками як гіперпірексія, міоклонус, агітація, напади, делірій і кома, може виникати, коли кломіпрамін застосовувати одночасно з серотонінергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотонін-норадреналіну, трициклічні антидепресанти чи препарати літію. Для флуоксетину період напіввиведення становить 2-3 тижні, який рекомендується витримати до та після лікування флуоксетином.

### *Судоми.*

Відомо, що трициклічні антидепресанти знижують поріг судомної готовності, тому Клофраніл слід призначати з особливою обережністю хворим на епілепсію, а також у разі наявності інших факторів, що спричиняють виникнення судомного синдрому, наприклад, при ушкодженнях головного мозку будь-якої етіології, одночасному застосуванні нейролептичних засобів, у період відмови від алкоголю або відміни

препаратів, які мають протисудомні властивості (наприклад бензодіазепінів). Вважається, що виникнення судом під час прийому Клофранілу залежить від величини дози препарату. У зв'язку з цим не слід перевищувати рекомендовану добову дозу Клофранілу.

Клофраніл, як і інші трициклічні антидепресанти, призначають у поєднанні з електросудомною терапією тільки за умови пильного медичного спостереження.

#### *Антихолінергічні ефекти.*

Оскільки препарат має антихолінергічні властивості, його слід призначати з особливою обережністю пацієнтам, в анамнезі яких є показання на підвищений внутрішньоочний тиск, закритокутову глаукому або затримку сечі (наприклад, унаслідок захворювань передміхурової залози).

Унаслідок антихолінергічної дії, властивої трициклічним антидепресантам, можливе зниження слюзовиділення і відносно збільшення кількості слизу у складі слізної рідини, що може призвести до ушкодження епітелію рогівки у пацієнтів, які користуються контактними лінзами.

#### *Особливі групи пацієнтів.*

Слід бути обережними при лікуванні трициклічними антидепресантами пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки, а також пацієнтів із пухлинами мозкового шару надниркових залоз (наприклад із феохромоцитомою, нейробластомою), оскільки у цьому випадку ці препарати можуть провокувати розвиток гіпертонічного кризу.

Через можливі кардіотоксичні ефекти слід бути обережними при лікуванні хворих на гіпертиреоз або пацієнтів, які отримують препарати гормонів щитовидної залози.

У пацієнтів із захворюваннями печінки рекомендується періодично контролювати активність печінкових ферментів.

Необхідна обережність при лікуванні Клофранілом пацієнтів із хронічними запорами. Трициклічні антидепресанти можуть спричиняти паралітичну кишкову непрохідність, переважно у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів, які змушені дотримуватися постільного режиму.

Повідомлялося про виникнення карієсу зубів при тривалому лікуванні трициклічними антидепресантами. Тому у випадку тривалої терапії Клофранілом рекомендується регулярне обстеження пацієнта стоматологом.

#### *Реакції гіперчутливості.*

Мали місце окремі випадки анафілактичного шоку. Внутрішньовенне введення Клофранілу потребує обережності.

#### *Зміни показників аналізу крові.*

Хоча про зміни рівня лейкоцитів у період лікування Клофранілом повідомлялося лише в окремих випадках, рекомендується періодичне дослідження складу периферичної крові і уважність щодо таких симптомів як пропасниця і біль у горлі, особливо у перші місяці терапії або під час тривалого застосування препарату.

#### *Анестезія.*

Перед проведенням загальної або місцевої анестезії слід попереджати анестезіолога про те, що пацієнт приймає Клофраніл.

#### *Інші ефекти.*

Гіпертермія як симптом злоякісного нейролептичного синдрому мав місце у кількох пацієнтів, які отримували разом з Клофранілом супутню терапію нейролептичними препаратами.

#### *Відміна препарату.*

Слід уникати різкої відміни Клофранілу, оскільки це може призвести до виникнення побічних реакцій.

#### *Вміст лактози.*

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, з гострою лактазною недостатністю та синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

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

Пацієнтів, які приймають Клофраніл, необхідно попереджати про те, що у них можуть виникати нечіткість зору, сонливість та інші порушення з боку центральної нервової системи і у таких випадках їм слід відмовитися від керування автотранспортом, роботи з механізмами, а також від занять іншими видами діяльності, що потребують підвищеної уваги і швидкої реакції.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Сумісне призначення інгібіторів СYP1A2, СYP2C19 і СYP3A4 припускає підвищення концентрації кломіпраміну і зменшення N-десметилкломіпраміну, тому не обов'язково робити вплив на загальну фармакологію.

Інгібітори MAO, які також потенціюють інгібітори СYP2D6 *in vivo*, такі як моклобемід, протипоказані для сумісного призначення з кломіпраміном.

Антиаритмічні препарати (такі як хінідин і пропafenон), які потенціюють інгібітори СYP2D6, не потрібно застосовувати у комбінації з трициклічними антидепресантами.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які є інгібіторами СYP2D6, такі як флуоксетин, пароксетин або серталін, включаючи СYP1A2 і СYP2C19 (наприклад флувоксамін), можливо, також збільшують концентрації кломіпраміну у плазмі крові з відповідними несприятливими ефектами. Стійкий рівень кломіпраміну в сироватці крові збільшується приблизно у 4 рази при одночасному застосуванні з флувоксаміном (N-десметилкломіпрамін зменшується приблизно у 2 рази).

Сумісне лікування нейролептиками (наприклад фенотіазинами) може призвести до збільшення трициклічних антидепресантів у плазмі крові, зниження судомного порогу та нападів. Комбінація з тіоризадином може призводити до тяжких серцевих аритмій.

Сумісне застосування з тербінафіном, котрий є сильним інгібітором СYP2D6, може збільшувати експозицію та акумуляцію кломіпраміну та його N-деметильованих метаболітів. Як наслідок, при сумісному застосуванні препаратів необхідно корегувати дозу Клофранілу.

Сумісне застосування з антагоністами гістаміну<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>-рецепторів, циметидином (інгібітором кількох ферментів P450, включаючи СYP2D6 і СYP3A4) може збільшувати концентрацію трициклічних антидепресантів у плазмі крові, тому їх доза має бути зменшена.

Взаємодія між постійним прийомом пероральних контрацептивів (15 або 30 мг етинілестрадіолу щодня) та Клофранілом (25 мг щодня) не встановлена. Естрогени не відомі як інгібітори СYP2D6, основний фермент залучений у кліренс кломіпраміну, і тому взаємодія не передбачається. Хоча у деяких випадках при застосуванні високої дози естрогену (50 мг щодня) та трициклічного антидепресанта іміпраміну відзначалося посилення побічних реакцій та терапевтичної реакції, але незрозумілим є відношення значущості цих випадків до кломіпраміну і зменшення доз естрогену. Рекомендується контроль терапевтичних реакцій трициклічних антидепресантів.

Метилфенідат (наприклад Риталін) може сприяти збільшенню концентрації трициклічних антидепресантів, можливо, пригнічуючи їх метаболізм, тому необхідно корегувати дозу Клофранілу.

Деякі трициклічні антидепресанти можуть посилювати антикоагулянтну дію кумаринів (наприклад варфарину), можливо, шляхом інгібування їх метаболізму (СYP2C9). Рекомендується моніторинг протромбіну у плазмі крові.

Сумісне застосування Клофранілу з препаратами-індукторами цитохрому P450, особливо СYP3A4, СYP2C19 та/або СYP1A2, може посилювати метаболізм та знижувати ефективність Клофранілу.

– Індуктори СYP3A та СYP2C, такі як рифампіцин або протисудомні препарати (наприклад барбітурати, карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), можуть призвести до зниження концентрації кломіпраміну у плазмі крові.

– Відомі індуктори СYP1A2 (наприклад нікотин/інші компоненти, цигарковий дим) знижують концентрації трициклічних антидепресантів. Рівноважна концентрація кломіпраміну в осіб, які курять, у 2 рази нижча порівняно з концентрацією в осіб, які не курять.

Кломіпрамін як *in vivo*, так і *in vitro* інгібує активність СYP2D6 (окиснення спартеїну) і, як наслідок, кломіпрамін може збільшувати концентрації одночасно застосованих препаратів, що метаболізуються головним чином за участю СYP2D6, в осіб із фенотипом сильного метаболізатора.

***Антиадренергічні препарати, що впливають на нейрональну передачу збудження.*** Клофраніл може знижувати або повністю усувати антигіпертензивну дію гуанетидину, бетанідину, резерпіну, клонідину та альфа-метилдопи. Тому у тих випадках, коли одночасно з прийомом Клофранілу необхідне лікування артеріальної гіпертензії, слід застосовувати лікарські засоби іншого типу (наприклад вазодилататори або β-адреноблокатори).

*Антихолінергічні засоби.* Трициклічні антидепресанти можуть посилювати антихолінергічну дію ряду засобів (наприклад фенотіазинів, антипаркінсонічних, антигістамінних препаратів, атропіну, біперидену) на органи зору, ЦНС, кишечник і сечовий міхур. Існує ризик розвитку гіпертермії.

*Засоби, що пригнічують ЦНС.* Трициклічні антидепресанти можуть посилювати дію алкоголю та інших засобів, що чинять пригнічувальну дію на ЦНС (наприклад опіатів, барбітуратів, бензодіазепінів або засобів для центральних анестетиків).

*Діуретичні засоби.* Сумісне застосування Клофранілу з діуретиками може призвести до гіпокаліємії, яка, у свою чергу, збільшує ризик подовження інтервалу QTc та тріпотіння-мерехтіння шлуночків. Гіпокаліємію треба пролікувати перед призначенням Клофранілу. Слід коригувати також і виникнення інших електролітних відхилень, наприклад, гіпомагніємії.

*Інгібітори MAO.* Не слід призначати Клофраніл протягом щонайменше 2 тижнів після відміни інгібіторів MAO (існує ризик розвитку таких тяжких симптомів і станів як гіпертонічний криз, гіперпірексія, міоклонус, ажіатація, генералізовані судоми, делірій і кома). Такого ж правила слід дотримуватися у тому випадку, якщо інгібітор MAO призначається після попереднього лікування Клофранілом. У будь-якому з цих випадків початкові дози Клофранілу або інгібіторів MAO мають бути невеликими, їх слід підвищувати поступово, під постійним контролем ефектів препарату.

Наявний ризик свідчить, що Клофраніл можна застосовувати не раніше ніж через 24 години після відміни інгібіторів MAO-A зворотної дії, таких як моклобемід. Але якщо подібний препарат призначається після відміни Клофранілу, тривалість перерви має становити мінімум 2 тижні.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.* Застосування Клофранілу у поєднанні з цими засобами може призвести до посилення дії на серотонінову систему.

*Серотонергічні засоби.* Синдром серотоніну може зустрічатися, коли кломіпрамін застосовується із серотонергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs) і інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNaRIs), трициклічними антидепресантами або літієм. Для флуоксетину період напіввиведення становить 2-3 тижні, який рекомендується витримати до і після лікування флуоксетином.

*Симптоміметичні засоби.* Клофраніл може посилювати дію на серцево-судинну систему адреналіну, норадреналіну, ізопреналіну, ефедрину та фенілефрину (у тому числі й тоді, коли ці речовини входять до складу місцевих анестетиків).

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Лікувальна дія кломіпраміну здійснюється за рахунок його здатності інгібувати зворотне нейрональне захоплення норадреналіну (НА) і серотоніну (5-НТ), причому найважливішим є пригнічення зворотного захоплення серотоніну.

Кломіпраміну, крім того, властивий широкий спектр інших фармакологічних дій: альфа<sub>1</sub>-адренолітична, антихолінергічна, антигістамінна та антисеротонінергічна (блокада 5-НТ-рецепторів).

Кломіпрамін впливає на депресивний синдром у цілому, в тому числі здебільшого на такі його типові прояви як психомоторна загальмованість, пригнічений настрій і тривожність. Клінічний ефект відзначається зазвичай через 2-3 тижні лікування.

Кломіпрамін має також специфічний вплив при obsesивно-компульсивних розладах, який відрізняється від його антидепресивного ефекту.

Дія кломіпраміну при хронічних больових синдромах, зумовлених або не зумовлених соматичними захворюваннями, пов'язана з полегшенням передачі нервового імпульсу, опосередковані серотоніном і норадреналіном.

### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Кломіпрамін повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Системна біодоступність незміненого препарату становить приблизно 50 %, це пов'язано з вираженим метаболізмом при першому проходженні через печінку, що призводить до утворення активного метаболіту, N-десметилкломіпраміну.

Після прийому постійної дози препарату внутрішньо рівноважні концентрації кломіпраміну у плазмі крові в окремих пацієнтів значною мірою варіюють. При щоденному застосуванні препарату у дозі 75 мг/добу рівноважна концентрація препарату у плазмі крові встановлюється у діапазоні 20-175 нг/мл.

Значення рівноважної концентрації активного метаболіту N-десметилкломіпраміну знаходяться в аналогічному діапазоні. Однак при прийомі кломіпраміну по 75 мг на день ці значення на 40-85 % вищі, ніж концентрація кломіпраміну.

**Розподіл.** Зв'язування кломіпраміну з білками плазми крові досягає 97,6 %. Уявний об'єм розподілу становить приблизно 12-17 л/кг маси тіла. Концентрації препарату у спинномозковій рідині дорівнюють приблизно 2 % від рівня його у плазмі крові. Кломіпрамін проникає у грудне молоко, де виявляється у концентраціях, близьких до концентрацій у плазмі крові.

**Метаболізм.** Основний шлях метаболізму кломіпраміну – деметилювання з утворенням активного метаболіту, N-десметилкломіпраміну. N-десметилкломіпрамін може бути сформований кількома ферментами P450, в основному CYP3A4, CYP2C19 і CYP1A2. Кломіпрамін і N-десметилкломіпрамін гідроксильються з утворенням 8-гідроксикломіпраміну або 8-гідрокси-N-десметилкломіпраміну. Активність 8-гідроксиметаболітів не визначена *in vivo*. Кломіпрамін також гідроксильється по 2 позиції і N-десметилкломіпрамін може надалі деметилюватися з утворенням дидесметилкломіпраміну. 2- і 8-гідроксиметаболіти виділяються як глюкороніди із сечею. Виведення активних компонентів кломіпраміну і N-десметилкломіпраміну, утворюючи 2- і 8-гідроксикломіпрамін, каталізує CYP2D6.

**Виведення.** Після прийому препарату внутрішньо період напіввиведення з плазми крові кломіпраміну становить у середньому 21 годину (діапазон коливань – від 12 до 36 годин), а десметилкломіпраміну – у середньому 36 годин.

Приблизно 2/3 від одноразової дози кломіпраміну виводиться у вигляді водорозчинних кон'югатів із сечею і приблизно 1/3 дози – з калом. У незмінену стані із сечею виводиться приблизно 2 % від прийнятої дози кломіпраміну і приблизно 0,5 % – десметилкломіпраміну.

**Фармакокінетика в окремих групах хворих.** У пацієнтів літнього віку, незалежно від прийнятої дози кломіпраміну, внаслідок зниження інтенсивності метаболізму кломіпраміну концентрації його у плазмі крові вищі, ніж у пацієнтів молодшого віку. Вплив порушень функції печінки і нирок на фармакокінетику кломіпраміну дотепер не вивчений.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, синього кольору з лінією розлому з одного боку та гладенькі з іншого.

**Термін придатності.** 4 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у стрипі, по 5 стрипів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд.

#### **Місцезнаходження.**

Сурвей № 214, Гавернмент Індастріал Ерія, Фаза II, Сільвасса – 396230 (У.Т. Дадра & Нагар Хавелі), Індія.