ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛОФРАНІЛ

(CLOFRANIL)

Склад:

діюча речовина: clomipramine;

1 таблетка містить кломіпраміну гідрохлориду 25 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза мікрокристалічна; тальк; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію крохмальгліколят; гіпромелоза; титану діоксид (Е 117); поліетиленгліколь 6000; діамантовий синій (Е 133).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів.

Код АТХ N06A A04.

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$_1$-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 обсесивно-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, опосередкованої 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 добу 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 становлять 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 Р450, в основному CYP3A4, CYP2C19 і CYP1A2. Кломіпрамін і

N-десметилкломіпрамін гідроксилюються з утворенням 8-гідроксикломіпраміну або 8-гідрокси-N-десметилкломіпраміну. Активність 8-гідроксиметаболітів не визначена *in vivo*. Кломіпрамін також гідроксилюється 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 незміненому 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.

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 розлади.

· Катаплексія, що супроводжує нарколепсію.

· Хронічний больовий синдром (специфічний больовий синдром при захворюванні на рак, нейропатичний та ідіопатичний больові синдроми).

Дотепер ще 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 та підліткам віком до 18 років.

Протипоказання.

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

· Антиаритмічні препарати, наприклад хінідин та пропафенон, які є потужними інгібіторами CYP2D6, не слід призначати у комбінації з трициклічними антидепресантами.

· Одночасне застосування інгібіторів МАО, а також період менше 14 днів до і після їх застосування. Протипоказано також одночасне застосування селективних зворотних інгібіторів МАО-А (таких як моклобемід) або неселективних зворотних інгібіторів МАО (таких як лінезолід).

- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.

- Уроджений синдром подовженого інтервалу QT.

- Гостра інтоксикація депресантами ЦНС (такими як снодійні, аналгетики або психотропні засоби) або алкоголем.

- Гостра затримка сечі.

- Гострий делірій;

- Нелікована закритокутова глаукома.

- Гіпертрофія простати з остаточною затримкою сечі.

- Пілоростеноз.

- Паралітична кишкова непрохідність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічна взаємодія

Інгібітори МАО. Не слід призначати Клофраніл протягом щонайменше 2 тижнів після відміни інгібіторів МАО (існує ризик розвитку таких тяжких симптомів і станів як гіпертонічний криз, гіперпірексія, міоклонус, ажитація, генералізовані судоми, делірій і кома). Такого ж правила слід дотримуватися, якщо інгібітор МАО призначається після попереднього лікування Клофранілом. У будь-якому з цих випадків початкові дози Клофранілу або інгібіторів МАО 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 МАО-А зворотної дії, таких як моклобемід. Але, якщо подібний препарат призначати після відміни Клофранілу, тривалість перерви має становити мінімум 2 тижні.

Оскільки антибіотик лінезолід є неселективним зворотним інгібітором МАО, його не слід призначати пацієнтам, які одержують кломіпрамін.

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

Серотонергічні засоби. Серотоніновий синдром може спостерігатися, коли кломіпрамін застосовувати із серотонергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNaRIs), трициклічними антидепресантами або солями літію. До і після лікування флуоксетином рекомендується не застосовувати кломіпрамін протягом 2-3 тижнів.

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 випадках, коли одночасно з прийомом Клофранілу необхідне лікування артеріальної гіпертензії, слід застосовувати лікарські засоби іншого типу (наприклад, вазодилататори або бета-адреноблокатори).

Симпатоміметичні 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).

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

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

Діуретичні засоби. Сумісне застосування Клофранілу з діуретиками може призвести до гіпокаліємії, яка, у свою чергу, збільшує ризик подовження інтервалу QTc та двоспрямованої шлуночкової тахікардії. Гіпокаліємію потрібно пролікувати перед призначенням Клофранілу.

Фармакокінетична взаємодія

Клофраніл (кломіпрамін) виводиться переважно шляхом метаболізму. Основний шлях метаболізму – деметилювання із формуванням активного метаболіту N-десметилкломіпраміну з подальшим гідроксилюванням і подальшою кон'югацією N-десметилкломіпраміну і початкової лікарської речовини. Кілька цитохромів Р450 залучені в деметилювання, переважно CYP3A4, CYP2C19 і CYP1A2. Виведення обох активних компонентів відбувається шляхом гідроксилювання, і це каталізує CYP2D6.

Супутнє застосування інгібіторів CYP2D6 може призвести аж до приблизно трикратного підвищення концентрації обох активних речовин у пацієнтів з фенотипом прискореного метаболізму дебризохіну/спартеїну, що перетворює їх фенотип на фенотип повільного метаболізму. Сумісне призначення інгібіторів CYP1A2, CYP2C19 і CYP3A4 призводить до підвищення концентрації кломіпраміну і зменшення концентрації N-десметилкломіпраміну, тому таке призначення не обов'язково впливає на загальну фармакологію.

- Інгібітори МАО, які також є потужними інгібіторами CYP2D6 *in vivo*, такі як моклобемід, протипоказані для сумісного призначення з кломіпраміном.
- Антиаритмічні препарати (такі як хінідин і пропафенон), які є потужними інгібіторами CYP2D6, не потрібно застосовувати у комбінації з трициклічними антидепресантами.
- Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які є інгібіторами CYP2D6, такі як флуоксетин, пароксетин, сертралін, та флувоксамін, який інгібує інші CYP, включаючи CYP1F2 і CYP2C19, також збільшують концентрацію кломіпраміну у плазмі крові з відповідними несприятливими ефектами. Стійкий рівень кломіпраміну в сироватці крові збільшується приблизно у 4 рази при одночасному застосуванні з флувоксаміном (рівень N-десметилкломіпраміну 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 тіоридазином може призводити до тяжких серцевих аритмій.

- Сумісне застосування з тербінафіном, який є сильним інгібітором CYP2D6, може збільшувати експозицію та кумуляцію кломіпраміну та його N-деметильованих метаболітів. Як наслідок, при сумісному застосуванні препаратів необхідно корегувати дозу Клофранілу.

- Сумісне застосування з антагоністами гістамін$_2$ (H_2)-рецепторів, циметидином (інгібітором кількох ферментів Р450, включаючи CYP2D6 і CYP3A4) може збільшувати концентрацію трициклічних антидепресантів у плазмі крові, тому їх дозу потрібно зменшити.
- Взаємодія у разі постійного прийому пероральних контрацептивів (15 або 30 мг етинілестрадіолу щодня) та Клофранілу (25 мг щодня) не встановлена. Немає даних про естрогени як інгібітори CYP2D6, основного ферменту, залученого у кліренс кломіпраміну, і тому взаємодії не передбачається. Хоча у деяких випадках при застосуванні високої дози естрогену (50 мг щодня) та трициклічного антидепресанту іміпраміну відзначалося посилення побічних реакцій та терапевтичної дії, але немає доказів такої залежності стосовно кломіпраміну та необхідності зменшення доз естрогену при їх одночасному застосуванні. Рекомендується контроль ефективності дії трициклічних антидепресантів.
- Метилфенідат може сприяти збільшенню концентрації трициклічних антидепресантів, пригнічуючи їх метаболізм, тому необхідно корегувати дозу Клофранілу.
- Супутнє застосування вальпроату з кломіпраміном може пригнічувати метаболізм CYP2C та/або фермент UGT і, таким чином, підвищувати рівні кломіпраміну та десметилкломіпраміну у плазмі крові.
- Супутнє застосування Клофранілу та грейпфруту, грейпфрутового та журавлинового соку може змінювати концентрацію кломіпраміну у плазмі крові.
- Деякі трициклічні антидепресанти можуть посилювати антикоагулянтну дію кумаринів (наприклад варфарину), можливо, шляхом інгібування їх метаболізму (CYP2C9). Рекомендується моніторинг протромбіну у плазмі крові. Сумісне застосування Клофранілу з препаратами-індукторами цитохрому Р450, особливо CYP3A4, CYP2C19 та/або CYP1A2, може посилювати метаболізм та знижувати ефективність Клофранілу.
- Індуктори CYP3A4 та CYP2C19, такі як рифампіцин або протисудомні препарати (наприклад барбітурати, карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), можуть призвести до зниження концентрації кломіпраміну у плазмі крові.
- Відомі індуктори CYP1A2 (наприклад нікотин/інші компоненти цигаркового диму) знижують концентрації трициклічних антидепресантів. Рівноважна концентрація кломіпраміну у пацієнтів, які курять, у 2 рази нижча порівняно з концентрацією у пацієнтів, які не курять (зміни концентрації N-десметилкломіпраміну відсутні). Кломіпрамін як *in vivo,* так і *in vitro* інгібує активність CYP2D6 (окиснення спартеїну) і, як наслідок, може збільшувати концентрації одночасно застосованих препаратів, що метаболізуються, головним чином, з участю CYP2D6, у пацієнтів із фенотипом прискореного метаболізму.
- Супутнє застосування із іонообмінними смолами, такими як холестирамін або колестипол, може спричиняти зниження концентрації кломіпраміну у плазмі крові. При необхідності одночасного застосування кломіпрамін рекомендовано призначати як мінімум за 2 години до або через 4-6 годин після застосування смол.
- Супутнє застосування Клофранілу та звіробою (*Hipericum perforatum*) може знижувати концентрацію кломіпраміну у плазмі крові.

Особливості застосування.

Ризик суїциду.

Депресія пов`язана зі збільшенням ризику суїцидальних думок, можливістю завдання шкоди собі та самогубством. Загострення суїцидальних думок та суїцидальної поведінки можуть спостерігатися у пацієнтів, які одержують терапію антидепресантами.

Клофраніл не слід застосовувати для лікування депресій у дітей та підлітків віком до 18 років. У дослідженнях ефективності лікування депресій у цій віковій групі терапевтична ефективність трициклічних антидепресантів продемонстрована не була.

Опубліковані дані, одержані в рамках досліджень селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI) та аналогічних лікарських засобів, свідчать про наявність підвищеного ризику суїцидальної поведінки при лікуванні депресії у дітей, підлітків та молодих людей (віком до

25 років). Подібний ефект не можна виключати для інших антидепресантів (включаючи Клофраніл), відповідні дані щодо яких відсутні.

Отже, у пацієнтів, які одержують антидепресанти, необхідний пильний моніторинг ознак погіршення депресії, зокрема суїцидальної поведінки, та/або акатизії (внутрішній неспокій, психомоторне збудження), головним чином на початку терапії та при зміні дози. Крім того, пацієнти потребують пильного моніторингу при завершенні лікування, оскільки подібна симптоматика може виникати при відміні лікування або у початковій фазі рецидиву.

Окрім депресивних станів, психіатричні захворювання також можуть бути пов’язані з підвищеним ризиком суїцидальної поведінки, отже, слід дотримуватися таких самих застережень, що і при лікуванні антидепресантами.

Слід повідомити родичів пацієнта та осіб, які його доглядають, що вони мають бути обачні щодо розвитку інших симптомів психіатричних захворювань (див. «Побічні реакції») та суїцидальності, та негайно повідомляти про них лікаря, який надає пацієнту медичну допомогу.

Антидепресивна допомога не є повноцінною заміною госпіталізації, яка необхідна, якщо пацієнт представляє загрозу для самого себе. Лікарю слід призначати найменшу з доступних дозу лікарського засобу, особливо на початку терапії, для уникнення ризику виникнення подібної ситуації.

Що стосується ризику передозування з летальним наслідком, при лікуванні Клофранілом повідомлялося про меншу кількість летальних випадків, ніж при лікуванні іншими трициклічними антидепресантами. Для зменшення ризику передозування слід призначати найнижчу з можливих доз Клофранілу для досягнення оптимального ефекту лікування пацієнта.

Психіатричні 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. У результаті активаційного ефекту трициклічних антидепресантів можливе посилення тривожності, внутрішнього неспокою та збудження у пацієнтів з ажитацією або супутньою шизофренічною симптоматикою.

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 зниження дози Клофранілу або його відміни і призначення антипсихотичного засобу. 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 фармакогенного психозу (делірію), переважно вночі. Після відміни лікарського засобу зазначені розлади зникають протягом кількох днів.

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).

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

Серотоніновий синдром.

Через ризик серотонінергічної токсичності необхідно дотримуватися рекомендованих доз і з обережністю збільшувати дозу, якщо одночасно призначений інший серотонінергічний препарат. Серотоніновий синдром з такими ознаками як гіперпірексія, міоклонус, ажитація, епілептичні судоми, делірій і кома, може виникати, коли кломіпрамін застосовувати одночасно з серотонінергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти або препарати літію, триптани, L-триптофан, трамадол, фентаніл або сибутрамін. Рекомендується 2-3 тижні до та після лікування флуоксетином не застосовувати кломіпрамін.

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 та виникнення атипової шлуночкової тахікардії при призначенні вищих терапевтичних доз кломіпраміну, а також у разі сумісного призначення з

селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Тому одночасного призначення препаратів, які можуть спричиняти накопичення кломіпраміну, потрібно уникати. Також необхідно уникати одночасного призначення препаратів, які можуть подовжувати інтервал QT. В основі цих явищ - гіпокаліємія. Тому перед призначенням Клофранілу або Клофранілу у поєднанні з інгібіторами серотоніну, серотонін-норадренергічними інгібіторами або діуретиками необхідно визначити рівень калію в сироватці крові та при його зменшенні потрібно його скоригувати. Комбіноване застосування Клофранілу з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та діуретичними засобами вимагає обережності.

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

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 можливий розвиток гіпертонічного кризу.

Слід бути обережними при лікуванні пацієнтів з гіпертиреозом та пацієнтів, які одержують препарати гормонів щитовидної залози, оскільки антихолінергічні ефекти трициклічних антидепресантів цих препаратів можуть загострювати небажані серцеві ефекти.

При необхідності у пацієнтів із захворюваннями нирок та печінки рекомендується постійне спостереження як за рівнем ферментів печінки та функцією нирок, так і за концентрацією діючої речовини та її метаболітів в плазмі крові.

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 вимушені дотримуватися постільного режиму.

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

Немає даних про подальшу безпеку для дітей та підлітків щодо росту, статевого дозрівання та когнітивного і поведінкового розвитку.

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 та уважність щодо таких симптомів як пропасниця і біль у горлі, особливо у перші місяці терапії або під час тривалого застосування препарату. При зниженні кількості нейтрофілів нижче

норми слід відмінити препарат.

Анестезія.

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

Інші ефекти.

Гіпертермія як симптом злоякісного нейролептичного синдрому спостерігалася 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. Якщо необхідно припинити терапію, дозу слід знижувати настільки швидко, наскільки це можливо, але завжди мати на увазі, що різка відміна терапії може призвести до виникнення побічних реакцій.

Вміст лактози.

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, з гострою лактозною недостатністю, глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Існують очевидні підтвердження ризику для плода людини, але цей ризик може бути переважений терапевтичною користю для вагітної. 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 для вагітної, безсумнівно, перевищує потенційний ризик для плода.

У немовлят, матері якіх приймали трициклічні антидепресанти аж до народження дитини, виявлялися такі симптоми, як респіраторні порушення, млявість, коліки, підвищена дратівливість, гіпотонія або гіпертонія, тремтіння, судоми та епілептичні напади протягом перших кількох годин або днів після народження.

Щоб уникнути розвитку цього синдрому, Клофраніл слід відміняти поступово приблизно за

7 тижнів до очікуваних пологів за клінічними показаннями.

Оскільки активна речовина препарату проникає у грудне молоко, слід або припинити годування груддю, або поступово відмінити Клофраніл.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Пацієнти, які приймають Клофраніл, повинні бути попереджені про те, що у них можуть виникати нечіткість зору, запаморочення та інші порушення з боку ЦНС (див. розділ «Побічні реакції») і що у таких випадках їм слід відмовитися від керування автотранспортом, роботи з іншими механізмами, а також від занять іншими видами діяльності, що потребують підвищеної уваги. Пацієнти мають бути попереджені і проте, що ці ефекти можуть посилюватися на тлі прийому інших лікарських засобів та алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Гіпокаліємію необхідно пролікувати перед призначенням Клофранілу.

Дозу препарату підбирати 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 (віком від 65 років) і підлітків, які більш чутливі до Клофранілу, ніж пацієнти інших вікових груп.

Після проведення підтримуючої терапії слід притримуватися оптимальної дози. Пацієнтам з рецидивами депресії в анамнезі підтримуюча терапія може бути показана протягом тривалішого періоду часу, залежно від індивідуального ризику рецидиву. Тривалість та необхідність подальшої терапії слід періодично переглядати.

Для запобігання можливому подовженню інтервалу QT та появі серотонінергічної токсичності не слід перевищувати рекомендовані дози Клофранілу. Будь-яке підвищення дози Клофранілу вимагає обережності в разі супутнього застосування інших серотонінергічних лікарських засобів, що пролонгують інтервал QT.

Слід уникати різкої відміни терапії без будь-яких на те медичних підстав, оскільки це може призвести до виникнення побічних реакцій. Якщо Клофраніл потрібно відмінити після довготривалої терапії, дозу слід знижувати поступово, а пацієнт повинен знаходитися під пильним контролем.

Депресія, обсесивно-компульсивні синдроми і фобії. Лікування розпочинати з призначення 1 таблетки, вкритої оболонкою, що містить 25 мг кломіпраміну, 2-3 рази на добу. Потім протягом 1-го тижня лікування дозу препарату поступово підвищувати, 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 становить 250 мг.

Після того, як буде досягнуто чітко вираженого поліпшення, підбирати підтримуючу дозу препарату, що становить 2-4 таблетки по 25 мг.

Панічні розлади, агорафобія. Лікування розпочинати із застосування 10 мг кломіпраміну на добу. Потім, залежно від переносимості Клофранілу, його дозу підвищують до досягнення бажаного ефекту. Необхідна у цих випадках добова доза Клофранілу значною мірою варіює у пацієнтів і знаходиться у діапазоні 25-100 мг. У разі необхідності її можна збільшити 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, з урахуванням супутнього прийому аналгетичних засобів (а також з урахуванням можливості зменшення їх застосування).

Пацієнти літнього віку (від 65 років). Пацієнти літнього віку (від 65 років) загалом чутливіші до Клофранілу, ніж пацієнти інших вікових груп. Отже, таким пацієнтам слід з обережністю підвищувати дозу Клофранілу. Лікування розпочинати з призначення 10 мг на добу. Потім поступово, приблизно протягом 10 діб, добову дозу препарату підвищувати до оптимального рівня, що становить 30-50 мг, і зберігати її на цьому рівні до закінчення лікування.

Обсесивно-компульсивні синдроми

Підлітки загалом чутливіші до Клофранілу, ніж пацієнти інших вікових груп. Отже, таким пацієнтам слід з обережністю підвищувати дозу Клофранілу. Клінічні дані щодо короткострокової терапії у підлітків та дітей віком від 10 років обмежені.

Початкова доза — 25 мг на добу зі збільшенням в індивідуальному порядку до 3 мг/кг або 100 мг протягом перших 2 тижнів. Дозу можна збільшити протягом наступних кількох тижнів до 3 мг/кг або 200 мг, залежно від того, яка доза менша.

Діти.

Досвіду застосування Клофранілу для лікування дітей немає.

Передозування.

Симптоми, 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 зазвичай виникають протягом 4 годин після прийому препарату і досягають максимальної вираженості через 24 години. Внаслідок повільного всмоктування (антихолінергічна дія препарату) тривалість періоду напіввиведення і гепатоентеральної рециркуляції активної речовини, тобто періоду можливих проявів передозування, досягає 4-6 днів.

У зв’язку з передозуванням таблеток кломіпраміну гідрохлориду з уповільненим вивільненням повідомлялося про рідкісні випадки фармакобезоарів (згустків неперетравленої або незасвоюваної речовини) різної тяжкості, в тому числі з летальним наслідком. Фармакобезоар може бути рентгеноконтрастним, що означає неможливість виключення цього діагнозу на основі радіологічного підтвердження (рентгенологічно або КТ-скануванням). Утворення фармакобезоару може призвести до повільного, але безперервного вивільнення і абсорбції кломіпраміну, що може призвести до ускладнень у разі передозування, не виключаючи смерть через години після прийому препарату і початкового лікування за допомогою промивання шлунка та активованого вугілля. Оскільки промивання шлунка може бути неефективним і

навіть може спровокувати ще більше підвищення системних рівнів препарату, у особливим чином відібраній популяції пацієнтів слід розглянути доцільність фізичного видалення безоару ендоскопічними або хірургічними методами. Внаслідок рідкості випадків такого роду клінічні дані щодо оптимального лікування, з урахуванням як симптомів та стану пацієнта, так і рівня діючої речовини та розміру і розташування фармакобезоару, недостатні.

Прояви передозування:

З боку центральної нервової системи: сонливість, ступор, кома, атаксія, занепокоєння, збудження, посилення рефлексів, ригідність м'язів, хореоатетоїдні 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, депресія, 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 та уважно спостерігати за ним протягом 72 годин.

Як лікування інтоксикації високими дозами таблеток трициклічних антидепресантів із стандартним вивільненням рекомендована первинна дезактивація активованим вугіллям або промивання шлунка протягом 1 години після прийому. З огляду на підвищений ризик судом активоване вугілля має переваги над промиванням шлунка. Пацієнтам з важкою інтоксикацією або частковою втратою захисних рефлексів слід спочатку провести інтубацію трахеї за допомогою трубки. Повторне пероральне застосування активованого вугілля може бути ефективним для прискореного виведення (вторинної дезактивації) деяких трициклічних антидепресантів. Гемодіаліз не є ефективним методом вторинної дезактивації.

Пацієнтам з гіпотензією та/або шлуночковою аритмією з розширенням комплексу QRS на ЕКГ (> 100 мсек) показане застосування розчину бікарбонату натрію (1 ммоль/кг) у вигляді болюсної ін'єкції або короткої інфузії (5 хв). Процедура може бути повторена до підвищення артеріального тиску та нормалізації ЕКГ, але тільки до максимального pH артеріальної крові - 7,55. Може бути необхідним внутрішньовенне введення лідокаїну. Пацієнтам з брадиаритмією показане тимчасове встановлення водія ритму. При двоспрямованій шлуночковій тахікардії рекомендована внутрішньовенна ін'єкція у разовій дозі 0,5-1,5 г магнію сульфату.

Пацієнтам із судомами – внутрішньовенне введення бензодіазепінів.

Хворим із комою та/або дихальною недостатністю – інтубація і штучне дихання.

Гіпервентиляцію можна використати для підвищення pH артеріальної крові тільки тоді, коли супутньо не застосовувати бікарбонати (ризик тяжкого алкалозу).

Через вплив на серце піридостигмін і фізостигмін протипоказані при лікуванні периферичних та центральних антихолінергічних симптомів.

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 тривжності, запор, сухість у роті, часто буває важко відрізнити від проявів депресії.

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

Пацієнти 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 оцінюється таким чином: дуже часто ($\geq$ 1/10); часто

(від $\geq$ 1/100 до < 1/10); нечасто (від $\geq$ 1/1000 до < 1/100); рідко (від $\geq$ 1/10000 до < 01/1000), дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки.

Психічні розлади:

дуже часто – запаморочення, транзиторна втомлюваність, занепокоєння, підвищення апетиту;

часто – розгубленість, дезорієнтація, галюцинації (особливо у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із хворобою Паркінсона), відчуття тривожності, збудження, порушення сну, маніакальний стан, гіпоманіакальний стан, агресивність, порушення пам’яті, деперсоналізація, посилення депресії, порушення концентрації уваги, безсоння, нічні кошмари;

нечасто – активація симптомів психозу.

З боку нервової системи:

дуже часто – запаморочення, тремор, головний біль, міоклонус;

часто – делірій, порушення мовлення, парестезії, м’язова слабкість, підвищення тонусу м’язів;
нечасто - судоми, атаксія;

дуже рідко – зміни на електроенцефалограмі, гіперпірексія, екстрапірамідні симптоми (включаючи дискінезію), медикаментозна гарячка, нейролептичний злоякісний синдром.

З боку серця:

часто – синусова тахікардія, відчуття серцебиття, клінічно незначущі зміни на ЕКГ (наприклад інтервалу ST або зубця Т) у пацієнтів, які не мають захворювань серця;

нечасто – 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 судинної системи:

часто – ортостатична гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту:

дуже часто – сухість у роті, запор;

часто – нудота;

нечасто – блювання, дискомфорт у животі, діарея, зниження апетиту, втрата апетиту, дисгевзія.

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення рівня трансаміназ у крові;

дуже рідко – гепатит із жовтяницею або без неї.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – алергічні дерматити (висипання, кропив’янка), фотосенсибілізація, свербіж;

дуже рідко – місцеві реакції після внутрішньовенних ін’єкцій (тромбофлебіт, лімфангіт, відчуття жару та алергічні шкірні реакції), набряки (місцеві або загальні), випадання волосся.

З боку нирок та сечовидільної системи:

дуже рідко – затримка сечі та затримка рідини в організмі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

часто – порушення лібідо і потенції, еректильна дисфункція;

нечасто – галакторея, аменорея, збільшення грудних залоз.

З боку ендокринної системи:

дуже часто – сухість у роті, підвищена пітливість, порушення сечовиділення;

часто – припливи, мідріаз;

дуже рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування:

дуже часто: збільшення маси тіла.

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 та лімфатичної системи:

дуже рідко – лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, пурпура.

З боку органів зору:

дуже часто – порушення акомодації, нечіткість зору;

дуже рідко – глаукома

З боку органів слуху та лабіринту:

часто – дзвін у вухах.

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

Побічні явища, визначені на підставі спонтанних повідомлень у ході постмаркетингового спостереження

Оскільки розмір охоплюваної популяції невідомий, частоту виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо.

З боку нервової системи:

серотоніновий синдром, екстрапірамідні симптоми (у тому числі акатизія і пізня дискінезія).

З боку м'язово-скелетної системи:

рабдоміоліз (як ускладнення злоякісного нейролептичного синдрому).

Дослідження: гіперпролактинемія.

Епідеміологічні дослідження, проведені головним чином з участю пацієнтів віком ≥50 років, свідчили про підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які одержують SSRI та трициклічні антидепресанти. Механізм, що зумовлює даний ризик, невідомий.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд.

2. Сан Фарма Лабораторіз Лімітед

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Сурвей № 214, Ділянка № 20, Гавт.Індл.Ерія, Фаза II, Піпаріа, Сільвасса – 396230, У.Т. Дадра і Нагар Хавелі, Індія.

2. 6-9, ЕПІП, Картолі, Барі Брахмана, Джамму - 181133, Джамму і Кашмір, Індія.