

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

АНАФРАНИЛ® СР

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Анафранил® СР

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): кломипрамин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой содержит: активное вещество – кломипрамина гидрохлорид 75 мг, а также вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 248 мг, метилметакрилата и этилакрилата сополимер [1:2] (полиакрилат дисперсия 30%) 20 мг, кальция стеарат 5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 2 мг, оболочка: гипромеллоза 5,115 мг, тальк 4,465 мг, титана диоксид 1,074 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло) 0,235 мг, краситель железа оксид красный 0,111 мг.

Описание:

Розовые капсуловидные двояковыпуклые таблетки с риской на обеих сторонах. На одной стороне выдавлено «C/G», на другой стороне «G/D».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антидепрессант.

Код АТХ: N06AA04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Кломипрамин является трициклическим антидепрессантом, ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина (неселективный ингибитор обратного захвата моноаминов). Считается, что лечебное действие кломипрамина осуществляется за счет его способности ингибировать обратный нейрональный захват норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ), высвобождающихся в синаптическую щель, причем наиболее важным является подавление обратного захвата серотонина.

Кломипрамину, кроме того, присущ широкий спектр других фармакологических действий: α_1 -адренолитическое, м-холиноблокирующее, блокаду H_1 -гистаминовых и 5НТ-серотониновых рецепторов.

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

Кроме того, кломипрамин оказывает специфическое (отличающееся от его антидепрессивного эффекта) действие при обсессивно-компульсивных расстройствах.

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

Фармакокинетика

Всасывание

Кломипрамин полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Системная биодоступность неизмененного кломипрамина составляет около 50%. Такое снижение биодоступности обусловлено эффектом "первого прохождения" через печень с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность кломипрамина. Возможно лишь некоторое замедление его всасывания и, следовательно, увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (С_{max}).

При приеме препарата внутрь в постоянной суточной дозе равновесные концентрации кломипрамина в плазме крови в значительной степени варьируют у разных пациентов.

При ежедневном приеме препарата в дозе 75 мг/сут равновесная концентрация кломипрамина в плазме устанавливается в диапазоне от 20 до 175 нг/мл. Значения равновесной концентрации активного метаболита N-десметилкломипрамина на 40-85% выше, чем концентрация кломипрамина.

Распределение

Связь кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97.6%. Кажущийся объем распределения составляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрации кломипрамина в спинномозговой жидкости составляют около 2% от концентраций его в плазме крови. Кломипрамин проникает в материнское молоко, где определяется в концентрациях, близких к концентрациям в плазме крови.

Метаболизм

Кломипрамин метаболизируется, главным образом, путем деметилирования с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина. В этой реакции участвуют несколько изоферментов цитохрома P450, но в основном изоферменты CYP3A4, CYP2C19 и изофермент CYP1A2. Кломипрамин и N-десметилкломипрамин гидроксилируются до 8-гидроксикломипрамина или 8-гидрокси-N-десметилкломипрамина. Активность 8-гидроксиметаболитов *in vivo* не определена.

Кломипрамин также гидроксилируется в положении 2; N-десметилкломипрамин может в дальнейшем деметилироваться до дидесметилкломипрамина. 2- и 8-гидрокси метаболиты экскретируются преимущественно в виде глюкуронидов с мочой. Биотрансформация двух активных форм препарата: кломипрамина и N-десметилкломипрамина путем образования 2- и 8-гидроксикломипрамина катализируется изоферментом CYP2D6.

Выведение

После однократного приема около 2/3 кломипрамина выводится в виде водорастворимых конъюгатов с мочой и примерно 1/3 - с калом. В неизмененном виде с мочой выводится около 2% дозы кломипрамина и около 0,5% десметилкломипрамина. Период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) кломипрамина составляет в среднем 21 ч (диапазон колебаний от 12 до 36 ч), $T_{1/2}$ десметилкломипрамина - в среднем 36 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов пожилого возраста вследствие снижения интенсивности метаболизма концентрации кломипрамина в плазме выше, чем у пациентов более молодого возраста, вне зависимости от используемой дозы препарата Анафранил СР. Данных о влиянии нарушений функции печени и почек на фармакокинетические параметры кломипрамина до настоящего времени не получено.

Показания к применению

- Лечение депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой:
 - ⇒ эндогенные, реактивные, невротические, органические, маскированные, инволюционные формы депрессии;
 - ⇒ депрессия у больных шизофренией и психопатиями;
 - ⇒ депрессивные синдромы, возникающие в старческом возрасте, обусловленные хроническим болевым синдромом или хроническими соматическими заболеваниями;
 - ⇒ депрессивные нарушения настроения реактивной или психопатической природы.
- Обсессивно-компульсивные синдромы.
- Фобии.
- Катаплексия, сопутствующая нарколепсии.
- Хронический болевой синдром.

Дети и подростки

- Обсессивно-компульсивные синдромы.
- Ночной энурез (только у пациентов в возрасте старше 5 лет и при условии исключения органических причин заболевания).

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

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кломипрамину или любым другим ингредиентам препарата, перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина.
- Одновременное применение с антиаритмическими средствами (хинидин и пропafenон)
- Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), а также период менее 14 дней до и после их применения. Противопоказано также одновременное применение селективных ингибиторов МАО А обратимого действия, таких как моклобемид.
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Врожденный синдром удлинения QT-интервала.
- Наличие следующих состояний:
 - острая интоксикация препаратами, подавляющими функцию ЦНС (например, снотворными, анальгезирующими центрального действия, психотропными средствами) или алкоголем;
 - острая задержка мочи;
 - острый делирий;
 - закрытоугольная глаукома без лечения;
 - стеноз привратника желудка;
 - паралитическая непроходимость кишечника.
- Не рекомендуют применять препарат при беременности и в период грудного вскармливания.
- Препарат противопоказан к применению у детей по всем показаниям, кроме обсессивно-компульсивных синдромов и ночного энуреза (у детей с 5 лет).
- Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Известно, что трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому препарат Анафранил СР должен применяться с особой осторожностью у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, повреждениях головного мозга различной этиологии, одновременном использовании нейрорепрессивных средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог на фоне применения препарата Анафранил СР зависит от дозы препарата. В связи с этим не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата.

С особой осторожностью следует назначать препарат Анафранил СР пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, с сердечно-сосудистой недостаточностью, нарушениями внутрисердечной проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой I-III степени) или аритмиями. У таких пациентов, так же как и у пациентов пожилого возраста, необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и ЭКГ.

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

Поскольку препарат обладает м-холиноблокирующими 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 м-холиноблокирующего 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 препарата Анафранил СР или в его отмене и назначении антипсихотической терапии. После купирования указанных состояний, если имеются показания, лечение препаратом 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 с гипертиреозом, или получающих препараты гормонов щитовидной железы, которые могут оказывать кардиотоксическое действие.

Хотя об изменениях содержания лейкоцитов в период лечения препаратом Анафранил СР 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 препарата Анафранил СР у пациентов с хроническими запорами. Трициклические антидепрессанты могут вызывать паралитическую кишечную непроходимость, преимущественно у пациентов пожилого возраста или у пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

В тех случаях, когда мать принимала трициклические антидепрессанты в период беременности вплоть до наступления родов, у новорожденных в течение первых нескольких часов или дней жизни развивался синдром «отмены», проявлявшийся одышкой, сонливостью, кишечными коликами, повышенной нервной возбудимостью, выраженным повышением или выраженным снижением АД, тремором, спастическими явлениями или судорогами. Во избежание развития данного синдрома, препарат Анафранил СР следует, по возможности, постепенно отменить, по крайней мере, за 7 недель до ожидаемых родов.

Так как активное вещество препарата проникает в грудное молоко, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо постепенно отменить препарат Анафранил СР.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию.

Режим дозирования и способ применения препарата устанавливают индивидуально, с учетом состояния пациента. Цель лечения состоит в достижении оптимального эффекта при применении как можно более низких доз препарата и осторожном их повышении. Следует соблюдать особую осторожность при повышении доз у пациентов пожилого возраста и подростков, которые в целом более чувствительны к препарату Анафранил СР, чем пациенты промежуточных возрастных групп.

Депрессия, обсессивно-компульсивные синдромы и фобии

Начальная суточная доза составляет 75 мг; назначают кломипрамин по 25 мг 2-3 раза в сутки либо Анафранил СР по 75 мг 1 раз в сутки (предпочтительнее вечером). Затем в течение первой недели лечения дозу постепенно повышают, например, на 25 мг через каждые несколько дней (в зависимости от переносимости), до достижения суточной дозы, составляющей 100-150 мг. 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, составляющую 50-100 мг (2-4 таблетки кломипрамина или 1 таблетка препарата Анафранил СР).

Катаплексия, сопутствующая нарколепсии

Суточная доза кломипрамина составляет 25-75 мг.

Хронические болевые синдромы

Режим дозирования устанавливают индивидуально. Суточная доза кломипрамина в значительной степени варьирует и может составлять от 25 мг до 150 мг. При этом следует учитывать сопутствующий прием анальгетических средств и возможность уменьшения использования последних.

Дети и подростки***Обсессивно-компульсивные синдромы***

Начальная доза кломипрамина составляет 25 мг/сут. В течение первых 2-х недель дозу постепенно повышают, с учетом переносимости, до достижения суточной дозы либо равной 100 мг, либо вычисленной из расчета 3 мг/кг – в зависимости от того, какая доза меньше. В течение последующих нескольких недель дозу продолжают постепенно повышать до достижения суточной дозы либо равной 200 мг, либо вычисленной из расчета 3 мг/кг – в зависимости от того, какая доза меньше.

Ночной энурез

Начальная суточная доза кломипрамина для детей в возрасте 5-8 лет составляет 25 мг; для детей в возрасте 9-12 лет – 25-50 мг; для детей старше 12 лет – 25-75 мг. Применение более высоких доз показано тем 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 препарата назначают раньше - в 16 часов. После достижения желаемого эффекта лечение следует продолжать в течение 1-3 месяцев, постепенно снижая дозу препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наблюдающиеся нежелательные явления обычно слабо выражены и транзиторны, проходят в ходе продолжения лечения или после снижения дозы препарата. Они не всегда коррелируют с концентрацией активного вещества в плазме крови или с дозой препарата.

Некоторые нежелательные явления, такие как чувство усталости, нарушения сна, ажитация, тревожность, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии.

В случае развития серьезных реакций со стороны нервной системы или психического статуса препарат должен быть отменен.

Лица пожилого возраста особенно чувствительны к действию препарата Анафранил СР на нервную систему, сердечно-сосудистую систему, влиянию препарата на психический статус, а также к м-холиноблокирующему эффекту препарата Анафранил СР. Метаболизм и выведение лекарственных средств в этом возрасте могут замедляться, что приводит к повышению концентраций препаратов в плазме крови при использовании терапевтических доз.

Нежелательные реакции перечислены по частоте, начиная с самых частых: возникающие "очень часто" - 1/10, "часто" - 1/100- $<1/10$, "нечасто" - 1/1000- $<1/100$, "редко" - 1/10000- $<1/1000$, "очень редко" - $<1/10000$, включая отдельные сообщения.

Психические нарушения: *очень часто* - сонливость, повышенная утомляемость, беспокойство, повышение аппетита; *часто* - спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у больных с болезнью Паркинсона), тревога вплоть до ажитации, нарушения сна, маниакальное расстройство, агрессивность, нарушения памяти, деперсонализация, снижение настроения, нарушения концентрации внимания, бессонница, ночные кошмары, зевота, делирий; *нечасто* - активация психотических симптомов.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: *очень часто* - головокружение, тремор, головная боль, миоклонус; *часто* - нарушения речи, парестезии, мышечная слабость, повышение тонуса мышц; *нечасто* - судороги, атаксия; *очень редко* - изменения на электроэнцефалограмме, повышение температуры тела и злокачественный нейрорептический синдром.

М-холиноблокирующие эффекты: *очень часто* - сухость во рту, повышенная потливость, запор, 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; *нечасто* - аритмии, повышение АД; *очень редко* - нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, изменения интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» ("torsade des pointes"), особенно у пациентов с гипокалиемией).

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): *очень часто* - тошнота; *часто* - рвота, дискомфорт в животе, диарея, анорексия.

Со стороны печени: *часто* - повышение активности 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/анафлактоидные реакции, включая снижение АД.

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

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

Синдром «отмены»: после внезапной отмены или быстрого снижения дозы препарата Анафранил СР часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, раздражительность, тревожность.

Переломы костей

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

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы, развивающиеся при передозировке препарата Анафранил СР, сходны с теми, которые описаны при передозировке других трициклических антидепрессантов. Главными осложнениями являются нарушения со стороны сердца и неврологические расстройства.

У детей случайный прием любой дозы препарата внутрь должен расцениваться как весьма серьезное и грозящее летальным исходом событие.

Симптомы

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

Могут наблюдаться следующие симптомы. *Со стороны центральной нервной системы:* сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, агитация, усиление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетонидные движения, судороги. Кроме того, 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 "torsade des pointes"), нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца. Кроме того, возможны угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость, олигурия или анурия.

Лечение

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

Если пациент в сознании, следует как можно быстрее провести промывание желудка или вызвать рвоту. Если пациент без сознания, перед началом промывания желудка следует для профилактики аспирации провести интубацию трахеи при помощи трубки с манжетой; рвоту в этом случае не вызывают. Указанные мероприятия рекомендуются

проводить даже в том случае, если с момента передозировки прошло 12 часов или более, так как м-холиноблокирующее действие препарата может замедлять опорожнение желудка. Для уменьшения всасывания препарата полезно использование активированного угля.

Лечение основывается на применении современных методов интенсивной терапии с постоянным мониторингом функций сердца, газового состава и концентрации электролитов крови, а также на применении при необходимости таких реанимационных мер, как противосудорожная терапия и искусственная вентиляция легких. С тех пор, как появились сообщения о том, что физостигмин может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судороги, применять этот препарат для лечения передозировки препарата Анафранил СР не рекомендуется. Гемодиализ и перитониальный диализ не эффективны, так как концентрации кломипрамина в плазме крови низкие.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фармакодинамический тип взаимодействия

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

М-холиноблокирующие средства. Трициклические антидепрессанты могут потенцировать действие м-холиноблокирующих средств (например, производных фенотиазина, антипаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, блокаторов Н₁-гистаминовых рецепторов) на орган зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь.

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

Ингибиторы МАО. Не следует назначать препарат Анафранил СР в течение, по крайней мере, 2 недель после отмены ингибиторов МАО из-за риска развития таких тяжелых симптомов и состояний, как гипертонический криз, повышение температуры тела, а также симптомов серотонинового синдрома: миоклонуса, агитации, судорог, делирия и комы. Такого же правила следует придерживаться в том случае, если ингибитор МАО назначается после предшествующего лечения препаратом Анафранил СР. В любом из этих случаев начальные дозы препарата Анафранил СР или ингибиторов МАО должны быть низкими, их следует повышать постепенно, под постоянным контролем эффектов препарата.

Существующий опыт показывает, что препарат Анафранил СР может быть назначен не ранее, чем через 24 часа после отмены ингибиторов МАО А обратимого действия, таких как моклобемид. Но, если ингибитор МАО А обратимого действия назначается после отмены препарата Анафранил СР, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели.

Серотонинергические средства. При одновременном применении препарата Анафранил СР с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами и препаратами 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 препарата Анафранил СР и флуоксетина - закончить применение флуоксетина за 2-3 недели до начала терапии препаратом или назначить флуоксетин через 2-3 недели после окончания лечения препаратом Анафранил СР.

Одновременное применение препарата Анафранил СР с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может привести к усилению действия на серотониновую систему.

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

Фармакокинетический тип взаимодействия

Активное вещество препарата Анафранил СР – кломипрамин - в основном выводится в виде метоболитов. Основной путь метаболизма – деметилирование до активного метаболита N-десметилкломипрамина с последующим гидроксилированием и конъюгацией N-десметилкломипрамина и кломипрамина. В деметилировании участвуют несколько изоферментов цитохрома Р450, в основном изоферменты CYP3A4, CYP2C19 и изофермент CYP1A2. Элиминация обоих активных компонентов осуществляется путем гидроксилирования, которое катализируется изоферментом CYP2D6.

Одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентраций обоих активных компонентов до трехкратной величины у лиц с фенотипом быстрого метаболизатора дебризохина/спартеина. При этом у данных пациентов метаболизм снижается до уровня, характерного для лиц с фенотипом слабого метаболизатора.

Предполагается, что одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и изофермента CYP3A4 может приводить к повышению концентрации кломипрамина и снижению концентрации N-десметилкломипрамина.

- Ингибиторы МАО (например моклобемид) противопоказаны при приеме кломипрамина, так как *in vivo* они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6.
- Антиаритмические препараты (например хинидин и пропafenон) не следует применять одновременно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6.
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин, пароксетин или сертралин) ингибируют изофермент CYP2D6, другие препараты указанной группы (например, флувоксамин) ингибируют также изоферменты CYP1A2, CYP2C19, что может привести к увеличению концентрации кломипрамина в плазме и развитию соответствующих нежелательных эффектов. Наблюдалось 4-кратное увеличение равновесной концентрации кломипрамина при одновременном применении с флувоксамин (концентрация N-десметилкломипрамина снижалась в 2 раза).
- Одновременное применение нейрорептиков (например, производных фенотиазина) может приводить к увеличению концентраций в плазме трициклических антидепрессантов, снижению судорожного порога и возникновению судорог. Комбинация с тиоридазином может привести к развитию тяжелых нарушений сердечного ритма.

- При одновременном применении кломипрамина и противогрибкового препарата тербинафина (мощного ингибитора изофермента CYP2D6) возможно повышение биодоступности кломипрамина и его кумуляция. При назначении кломипрамина вместе с тербинафином требуется коррекция дозы кломипрамина.
- Одновременное применение с блокатором H₂-гистаминовых рецепторов циметидином (который является ингибитором некоторых изоферментов цитохрома P450, в том числе изоферментов 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 мкг этинилэстрадиола в сутки) при постоянном приеме последних. Нет данных о том, что эстрогены являются ингибиторами изофермента CYP2D6 – основного фермента, участвующего в элиминации кломипрамина, поэтому нет оснований ожидать их взаимодействия. Хотя, при одновременном применении трициклического антидепрессанта имипрамина и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки), в некоторых случаях сообщалось об усугублении побочных эффектов и усилении терапевтического эффекта антидепрессанта. Неизвестно, являются ли эти данные значимыми в отношении одновременного применения кломипрамина и эстрогенов в низких дозах. При одновременном применении трициклических антидепрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки) рекомендуется мониторинг терапевтического действия антидепрессантов, и, при необходимости, коррекция режима дозирования.
- Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов, возможно, за счет подавления их метаболизма. При одновременном применении указанных препаратов возможно повышение концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, при этом может потребоваться снижения дозы последних.
- Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагулянтное действие производных кумарина (например, варфарин), возможно путем ингибирования их метаболизма (изофермент CYP2C9). Не имеется данных, доказывающих способность кломипромина ингибировать метаболизм антикоагулянтов (варфарин). Тем не менее, при использовании этого класса лекарственных средств рекомендуется мониторинг концентрации протромбина в плазме.

Одновременное применение препарата Анафранил СР с индукторами цитохрома P450, особенно изоферментов CYP3A4, CYP2C19 и/или изофермента CYP1A2 может приводить к повышению метаболизма и снижать эффективность препарата.

- Одновременное применение препарата Анафранил СР с индукторами изоферментов CYP3A и CYP2C, такими как рифампицин или противосудорожные лекарственные средства (например, барбитураты (фенобарбитал), карбамазепин и фенитоин), может привести к снижению концентрации кломипрамина в плазме.
- Индукторы изофермента CYP1A2 (например, никотин/другие компоненты сигаретного дыма) снижают концентрации 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, как *in vivo*, так и *in vitro* ($K_i=2.2$ мкмоль/л), ингибирует активность изофермента CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрации одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP2D6, у лиц с фенотипом сильного метаболизатора.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата в дозах, превышающих средние терапевтические, или в том случае, если концентрация кломипрамина в плазме превышает среднюю терапевтическую, существует риск удлинения интервала QT(c) и возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» ("torsade des pointes"). Это наблюдается в случае одновременного применения с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. В связи с этим необходимо избегать одновременного применения кломипрамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию. Также необходимо избегать одновременного применения с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT(c). Установлено, что гипокалиемия является фактором риска удлинения интервала QT(c) и возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» ("torsade des pointes"). Поэтому, гипокалиемия должна быть устранена до начала терапии препаратом.

Из-за риска удлинения интервала QT(c) и развития серотонинового синдрома следует придерживаться рекомендуемых доз и с осторожностью повышать дозу при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, и серотонинергическими препаратами. При одновременном применении препарата с серотонинергическими препаратами, такими как, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или препараты 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 препарата и флуоксетина.

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

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

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

Препарат Анафранил СР, так же, как и другие трициклические антидепрессанты, 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 психических синдромов в независимости от того, получают они терапию антидепрессантами или нет. Антидепрессанты увеличивали риск суицидальных мыслей и суицидального поведения в краткосрочных исследованиях у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет с депрессиями и другими психическими заболеваниями.

Всех пациентов, принимающих препарат по любому из показаний, следует обследовать на предмет ухудшения клинической картины, суицидального поведения и других психических синдромов 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 пациента исходно.

Семьи и опекуны пациентов (как детей, так и взрослых), принимающих антидепрессанты по психическим или непсихическим показаниям, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за пациентами из-за риска возникновения других психических синдромов, в том числе и суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащим врачам.

При выписке рецепта на препарат следует указывать минимальное количество таблеток, чтобы уменьшить риск передозировки. При этом необходимо соблюдать адекватный режим терапии.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что на фоне приема препарата 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 препарат Анафранил СР.

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

Данных о влиянии длительного лечения препаратом Анафранил СР на рост, развитие, когнитивные функции и поведение детей и подростков младше 18 лет нет.

Применение диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии, при которой возрастает риск удлинения интервала QT(c) и возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» ("torsade des pointes"). До начала терапии препаратом должна быть проведена коррекция гипокалиемии.

Следует избегать резкой отмены препарата Анафранил СР, так как это может привести к побочным реакциям. Если принято решение прекратить лечение, препарат следует отменять постепенно, настолько быстро, насколько это позволяет клиническая ситуация. При этом необходимо учитывать, что резкая отмена препарата может сопровождаться развитием определенных симптомов отмены.

Следует учитывать, что алкоголь может усиливать нежелательные явления со стороны ЦНС, такие как нечеткость зрения, сонливость и др.

Влияние на способность выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие особого внимания и быстрых реакций

При возникновении на фоне применения препарата Анафранил СР сонливости, нечеткости зрения и других нарушений со стороны ЦНС, пациентам следует отказаться от управления автотранспортом и работы с механизмами, а также от выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг, по 10 таблеток в Ал/ПВХ блистере. 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Препарат не следует использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА С.П.А., ИТАЛИЯ
NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS FARMA S.P.A, ITALY

АДРЕС:

ЛИХТШТРАССЕ 35, 4056 БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ/LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:

115035, Москва, Садовническая ул., 82/2

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

О. В. Широкова
Директор Департамента вывода
препаратов на рынок
ООО «Новartis Фарма»

