

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИНЗДРАВ РОССИИ

№ 001129-01 09 14

СОГЛАСОВАНО

АНАФРАНИЛ® СР

Таблетки пролонгированного действия,
покрытые пленочной оболочкой, 75 мг

Новартис Фарма С.п.А., Италия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « 01 09 14 20 г

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>Фармакодинамика</i> 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 -адреноблокирующее, м-холиноблокирующее, блокаду H_1 -	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>Фармакодинамика</i> 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 -адреноблокирующее, м-холиноблокирующее, блокада 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 серотонином и норадреналином. <i>Фармакокинетика</i> <i>Всасывание</i> 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. После приема препарата в дозе 75 мг максимальная плазменная концентрация (C_{max}) составила $32,55 \pm 8,10$ нг/мл при времени достижения максимальной концентрации (T_{max})	гистаминовых и 5НТ-серотониновых рецепторов. Препарат влияет 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 серотонином и норадреналином. <i>Фармакокинетика</i> <i>Всасывание</i> 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. После приема препарата в дозе 75 мг максимальная плазменная концентрация (C_{max}) составила $32,55 \pm 8,10$ нг/мл при времени достижения максимальной концентрации (T_{max})
---	--

9,00±1,81 ч. 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. <i>Распределение</i> Связь кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97.6%. Кломипрамин экстенсивно распределяется в организме, кажущийся объем распределения составляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрации кломипрамина в спинномозговой жидкости составляют около 2% от концентраций его в плазме крови. Кломипрамин проникает в грудное молоко, где определяется в концентрациях, близких к концентрациям в плазме крови. <i>Метаболизм</i> 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	9,00±1,81 ч. 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. <i>Распределение</i> Связь кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97.6%. Кломипрамин экстенсивно распределяется в организме, кажущийся объем распределения составляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрации кломипрамина в спинномозговой жидкости составляют около 2% от концентраций его в плазме крови. Кломипрамин проникает в грудное молоко, где определяется в концентрациях, близких к концентрациям в плазме крови, а также проникает через гематоплацентарный барьер. <i>Метаболизм</i> 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-гидроксикломипромина или 8-гидрокси-N-десметилкломипрамина. Кломипрамин также гидроксилируется в положении 2; N-десметилкломипрамин может в дальнейшем деметилироваться до дидесметилкломипрамина. 2- и 8-гидроксиметаболиты 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. <i>Выведение</i> 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. <i>Влияние пищи</i> Пища не оказывает серьезное влияние на фармакокинетику кломипрамина, возможно незначительное замедление всасывания при одновременном применении. <i>Фармакокинетика у отдельных групп пациентов</i> У пациентов пожилого возраста вследствие снижения интенсивности метаболизма	8-гидроксикломипромина или 8-гидрокси-N-десметилкломипрамина. Кломипрамин также гидроксилируется в положении 2; N-десметилкломипрамин может в дальнейшем деметилироваться до дидесметилкломипрамина. 2- и 8-гидроксиметаболиты экскретируются преимущественно в виде глюкуронидов почками. Биотрансформация двух активных форм препарата: кломипрамина и N-десметилкломипрамина путем образования 2- и 8-гидроксикломипрамина катализируется изоферментом CYP2D6. <i>Выведение</i> После однократного приема около 2/3 кломипрамина выводится в виде водорастворимых конъюгатов почками и примерно 1/3 - через кишечник. В неизмененном виде почками 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. <i>Влияние пищи</i> Прием пищи не оказывает серьезного влияния на фармакокинетику кломипрамина, возможно незначительное замедление всасывания. <i>Фармакокинетика у отдельных групп пациентов</i> 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. У пациентов с нарушениями функции печени, а также нарушениями функции почек средней и тяжелой степени препарат следует назначать с осторожностью. Метаболизм кломипрамина у представителей европеоидной и монголоидной расы различен.

концентрации кломипрамина в плазме **крови** выше, чем у пациентов более молодого возраста. При этом **терапевтическая** **равновесная** **концентрация** у данной категории пациентов достигается при применении препарата в более низких дозах, чем у пациентов среднего возраста. Следует с осторожностью применять препарат у **пожилых** пациентов.

На данный момент нет данных, описывающих **особенности фармакокинетики** у пациентов с заболеваниями почек. Несмотря на то, что препарат выводится в виде неактивных метаболитов почками и через кишечник, накопление последних может приводить к кумуляции действующего вещества и его активного метаболита. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести с контролем их состояния.

Поскольку **кломипрамин** преимущественно метаболизируется в печени в присутствии изоферментов CYP2D6, CYP3A4, CYP 2C19 и CYP1A2, нарушение функции печени может влиять на фармакокинетику препарата. У пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью.

Несмотря на то, что влияние этнической

и расовой принадлежности на фармакокинетику препарата углубленно не изучалось, известно, что метаболизм кломипрамина зависит от генетических факторов, которые могут приводить как к изменению метаболизма активного вещества, так и его метаболита. Метаболизм кломипрамина у представителей европеоидной и азиатской (в особенности, представителей Японской и Китайской национальностей) рас может различаться.

Особенности фармакокинетики препарата Анафранил® СР в форме таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой

Замедленное высвобождение кломипрамина при применении препарата Анафранил® СР таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой обеспечивает плавный фармакологический профиль препарата за счет поддержания терапевтической концентрации в плазме крови на одном уровне на протяжении более 24 часов. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно в течение 9 часов после применения препарата Анафранил® СР. C_{max} после применения 75 мг кломипрамина в форме таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой вполнину меньше таковой после применения 25 мг

кломипрамина три раза в сутки. При этом экспозиция остается неизменной. После многократного применения кломипрамина в форме таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой, достигнутые в равновесном состоянии C_{min} и C_{max} остаются в пределах терапевтического диапазона. Таблетки Анафранил® СР пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, и таблетки Анафранил®, покрытые оболочкой, биоэквивалентны.

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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослые

- Лечение депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой:

- эндогенные, реактивные, невротические, органические, маскированные, инволюционные формы депрессии;

- депрессия у **пациентов** с шизофренией и **психопатиями**;

- депрессивные синдромы, возникающие в старческом возрасте, обусловленные хроническим болевым синдромом или хроническими соматическими заболеваниями;

- депрессивные нарушения настроения реактивной, **невротической** или психопатической природы.

- Обсессивно-компульсивные синдромы.

- Фобии.

• Катаплексия, сопутствующая нарколепсии. <i>Дети и подростки</i> • Обсессивно-компульсивные синдромы. 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 пропафенон) Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), а также период менее 14 дней до и после их применения.	- Катаплексия, сопутствующая нарколепсии. <i>Дети и подростки</i> - Обсессивно-компульсивные синдромы. 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 пропафенон). - Одновременное применение селективных и неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) необратимого действия, а также в 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.

Противопоказано также одновременное применение селективных ингибиторов МАО обратимого действия (таких как моклобемид) и неселективных ингибиторов МАО обратимого действия (таких как линезолид).

- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.

- Врожденный синдром удлинения интервала QT.

- Острая интоксикация препаратами, подавляющими функцию ЦНС (например, снотворными, анальгезирующими центрального действия, психотропными средствами) или этанолом.

- Острая задержка мочи (в том числе задержка мочи вследствие гиперплазии предстательной железы).

- Острый делирий.

- Закрытоугольная глаукома без лечения.

- Стеноз привратника желудка.

- Паралитическая непроходимость кишечника.

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

Противопоказано применение препарата Анафранил® в форме таблеток пролонгированного действия у следующих групп пациентов (в связи невозможностью подбора начальной дозы):

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ <i>Если у Вас одно из перечисленных заболеваний перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.</i> 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 применении нейролептических 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	- у детей по всем показаниям, кроме обсессивно-компульсивных синдромов (у детей с 5 лет); - у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ <i>Если у Вас одно из перечисленных заболеваний перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.</i> С осторожностью следует применять препарат у следующих групп пациентов: - у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (недостаточностью кровообращения, нарушениями сердечного ритма и внутрисердечной проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой I-III степени)); - у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других, предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, при повреждениях головного мозга различного генеза, при одновременном применении нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами, например, бензодиазепинов (считается, что возникновение судорог зависит от дозы препарата, в связи с чем не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата Анафранил[®]);
--	---

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 применять 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 почек, печени (требуется регулярный	- у пожилых пациентов в возрасте до 65 лет (у пациентов старше 65 лет применение препарата противопоказано); - у пациентов с нарушением функции печени; - у пациентов с нарушением функции почек; - у пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (феохромоцитомой и нейробластомой); - у пациентов с гипертиреозом или принимающих тиреоидные средства; - у пациентов с хроническими запорами, особенно у пожилых пациентов и пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим; - у пациентов с повышенным внутриглазным давлением, в том числе у пациентов с закрытоугольной глаукомой; - у пациентов с задержкой мочи в анамнезе (в том числе вследствие гиперплазии простаты); - при одновременном применении с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты или препараты лития.
---	---

контроль активности «печеночных» ферментов и функции почек), 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 применении препарата Анафранил СР у пациентов с хроническим запором. 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 применения 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, повышением или 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.

Применение у детей

Опыта применения препарата Анафранил СР у детей в возрасте до 5 лет не имеется.

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 применения препарата при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери несомненно превышает потенциальный риск для плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Анафранил СР назначается только тем пациентам, которым показана суточная доза кломипрамина 75 или 150 мг. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая. Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию. Режим дозирования препарата устанавливают	В тех случаях, когда мать принимала трициклические антидепрессанты в период беременности вплоть до наступления родов, у новорожденных в течение первых нескольких часов или дней жизни развивался синдром «отмены», проявлявшийся одышкой, сонливостью, кишечными коликами, повышенной нервной возбудимостью, повышением или снижением АД, тремором, спастическими явлениями или судорогами. Во избежание развития данного синдрома, препарат 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 Препарат Анафранил® СР в форме таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой следует применять только у пациентов, которым показана суточная доза кломипрамина 75 мг, 150 мг или 225 мг. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком. Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию. Режим дозирования препарата устанавливают индивидуально, с
--	---

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.

После достижения терапевтического эффекта необходимо обеспечить поддерживающую терапию в оптимальной дозе во избежание развития рецидива. Пациенты с депрессией рецидивирующего течения нуждаются в длительной поддерживающей терапии. Длительность и необходимость проведения терапии должны периодически пересматриваться.

Необходимо избегать резкой отмены применения препарата Анафранил СР в связи с возможным развитием симптомов «отмены». Снижение дозы препарата

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 других возрастных групп.

После достижения терапевтического эффекта необходимо обеспечить поддерживающую терапию в оптимальной дозе во избежание развития рецидива. Пациенты с депрессией рецидивирующего течения нуждаются в длительной поддерживающей терапии. Длительность и необходимость проведения терапии должны периодически пересматриваться.

С целью снижения риска развития серотонинергической токсичности и возможного удлинения интервала QT не следует превышать рекомендованную дозу препарата. Следует с осторожностью увеличивать дозу препарата Анафранил® СР в случае одновременного применения с другими серотонинергическими препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT.

Необходимо избегать резкой отмены применения препарата Анафранил® СР в связи с возможным развитием симптомов «отмены». Снижение дозы препарата после

после длительного применения должно производиться постепенно, необходим контроль состояния пациента после прекращения терапии. Препарат Анафранил и Анафранил СР могут быть взаимозаменяемы при назначении в эквивалентных дозах.

Депрессия, обсессивно-компульсивные синдромы и фобии

Анафранил СР назначается только тем пациентам, которым показана суточная доза кломипрамина 75 или 150 мг.

Начальная суточная доза кломипрамина составляет 75 мг 1 раз в сутки (предпочтительнее вечером). Затем в течение первой недели лечения дозу повышают до суточной дозы 150 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть повышена до максимальной, составляющей 225 мг (3 таблетки в сутки). После того, как будет достигнуто улучшение состояния, пациента переводят на поддерживающую дозу, составляющую 75 мг/сут (1 таблетка препарата Анафранил СР).

длительного применения должно производиться постепенно, необходим контроль состояния пациента после прекращения терапии. Препарат Анафранил[®] таблетки, покрытые оболочкой и Анафранил[®] СР, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, могут быть взаимозаменяемы при применении в эквивалентных дозах.

Депрессия, обсессивно-компульсивные синдромы и фобии

Начальная доза кломипрамина составляет 50-75 мг в сутки (1 таблетка Анафранил[®] 25 мг, покрытая оболочкой, 2-3 раза в день или одна таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой 1 раз в день, предпочтительно в вечернее время). Повышать дозу следует последовательно, на 25 мг (1 таблетка Анафранил[®] 25 мг, покрытая оболочкой) в сутки каждые несколько дней в зависимости от переносимости препарата пациентом, до 100-150 мг в течение первой недели лечения. В тяжелых случаях суточная доза может быть повышена до 250 мг. После достижения достоверного улучшения состояния, следует привести суточную дозу к поддерживающей, которая составляет 50 – 100 мг в сутки.

<i>Катаплексия, сопутствующая нарколепсии</i> Анафранил СР назначается только тем пациентам, которым показана суточная доза кломипрамина 75 мг. Суточная доза кломипрамина составляет 75 мг. <i>Дети и подростки</i> <i>Обсессивно-компульсивные синдромы</i>	Препарат Анафранил® СР в форме таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой следует применять только у пациентов, которым показана суточная доза кломипрамина 75 мг, 150 мг или 225 мг. <i>Катаплексия, сопутствующая нарколепсии</i> Суточная доза кломипрамина у данной категории пациентов составляет 25 – 75 мг. Препарат Анафранил® СР в форме таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой следует применять только у пациентов, которым показана суточная доза кломипрамина 75 мг. <i>Дети и подростки</i> <i>Обсессивно-компульсивные синдромы</i> Начальная доза кломипрамина у данной категории пациентов составляет 25 мг в сутки, которую постепенно повышают в течение первых двух недель применения (суточную дозу делят на несколько приемов) в зависимости от переносимости, до максимальной суточной дозы из расчета 3 мг/кг или 100 мг в зависимости от того, какая доза меньше. В течение нескольких последующих недель суточную дозу постепенно повышают до максимальной суточной дозы из расчета 3мг/кг или 200 мг в зависимости от того, какая доза меньше.
--	--

Анафранил СР назначается только тем пациентам, которым показана суточная доза кломипрамина 75 мг, вычисленная из расчета 3 мг/кг – в зависимости от того, какая доза меньше. В течение последующих нескольких недель дозу можно повысить до 150 мг/сут.

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, тревога, 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.

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.

Препарат Анафранил® СР в форме таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой следует применять только у пациентов, которым показана суточная доза кломипрамина 75 или 150 мг в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наблюдающиеся нежелательные эффекты обычно слабо выражены и носят преходящий характер, 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, тревога, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии.

В случае развития серьезных реакций со стороны нервной системы или **нарушений психики** препарат должен быть отменен.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – повышение

Психические нарушения: очень часто - беспокойство; часто - спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у больных с болезнью Паркинсона), тревога вплоть до ажитации, нарушения сна, маниакальное расстройство, ухудшение течения депрессии, агрессивность, деперсонализация, бессонница, ночные кошмары, зевота, делирий; нечасто - активация психотических симптомов.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: очень часто - усталость, головокружение, тремор, головная боль, миоклонус, патологическая сонливость; часто - нарушения речи, парестезии, мышечная слабость, повышение тонуса мышц, нарушения памяти, нарушение концентрации внимания; нечасто - судороги, атаксия; очень редко - нейролептический синдром.

М-холиноблокирующие эффекты: очень часто - сухость во рту, 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

аппетита; часто - снижение аппетита.

Нарушения психики: очень часто - беспокойство; часто - спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у **пациентов** с болезнью Паркинсона), тревога, **ажитация**, нарушения сна, маниакальное **расстройство**, **гипоманиакальные состояния**, агрессивность, деперсонализация, ухудшение течения депрессии, бессонница, **кошмарные сновидения**, делирий; нечасто - активация психотических симптомов.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, тремор, головная боль, миоклонус, патологическая сонливость; часто - нарушения речи, парестезии, повышение тонуса мышц, дисгевзия, нарушения памяти, нарушение концентрации внимания; нечасто - судороги, атаксия; очень редко - **злокачественный** нейролептический синдром.

Нарушения со стороны сердца: часто - синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая

гипотензия, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца Т) у пациентов без патологии сердца, «приливы»; <i>нечасто</i> - аритмии, повышение АД; <i>очень редко</i> - 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). <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):</i> <i>очень часто</i> – тошнота, повышение аппетита; <i>часто</i> - рвота, дискомфорт в животе, диарея, снижение аппетита. <i>Со стороны печени:</i> <i>часто</i> - повышение активности трансаминаз; <i>очень редко</i> - гепатит с желтухой или без нее. <i>Дерматологические реакции:</i> <i>очень часто</i> – повышенное потоотделение; <i>часто</i> – аллергический дерматит (сыпь, крапивница), фотосенсибилизация, зуд; <i>очень редко</i> - отеки (местные или общие), выпадение волос, пурпура.	гипотензия, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца Т) у пациентов без патологии сердца; <i>нечасто</i> - аритмия, повышение АД; <i>очень редко</i> - 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). <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> <i>часто</i> - «приливы». <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> <i>часто</i> – зевота; <i>очень редко</i> - аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее. <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> <i>очень часто</i> – тошнота, сухость во рту, запор; <i>часто</i> - рвота, дискомфорт в животе, диарея. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> <i>очень редко</i> - гепатит с желтухой или без нее. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> <i>очень часто</i> – повышенное потоотделение; <i>часто</i> – аллергический дерматит (сыпь, крапивница), реакции фотосенсибилизации, зуд; <i>очень редко</i> - пурпура.
---	--

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, анафилактические и анафилактоидные реакции, включая снижение АД.

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - нарушения мочеиспускания; очень редко - задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто - нарушения либидо, эректильная дисфункция; часто - галакторея, увеличение молочных желез.

Нарушения со стороны эндокринной системы: очень редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - анафилактические и анафилактоидные реакции, включая снижение АД.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто - нарушение аккомодации, нечеткость зрения; часто - миопия; очень

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. НЯ по данным постмаркетинговых исследований (частота возникновения не определена): Со стороны центральной и периферической нервной системы: частота не известна – серотониновый синдром, экстрапирамидные симптомы (включая акатизию и позднюю дискинезию).	редко - глаукома. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – шум в ушах. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – усталость; очень редко - отеки (местные или общие), выпадение волос, гиперпирексия. Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – увеличение массы тела; часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко – патологические изменения на электроэнцефалограмме. НЯ по данным постмаркетинговых исследований, зарегистрированные при применении препарата Анафранил® в других лекарственных формах (частота неизвестна, поскольку данные НЯ сообщаются в добровольном порядке из популяции неопределенного размера): Нарушения со стороны нервной системы: серотониновый синдром, экстрапирамидные симптомы (включая акатизию и позднюю дискинезию). Развитие экстрапирамидных симптомов, в т.ч., поздней дискинезии, возможно
---	--

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - рабдомиолиз (как осложнение злокачественного нейролептического синдрома). Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – повышение концентрации пролактина в сыворотке крови. <i>Переломы костей</i> У пациентов в возрасте ≥ 50 лет, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты, отмечался повышенный риск переломов, механизм возникновения которого неизвестен.	также и при применении препарата Анафранил® СР. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз (как осложнение злокачественного нейролептического синдрома). Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации пролактина в сыворотке крови. <i>Синдром «отмены»:</i> после внезапной отмены или быстрого снижения дозы часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, нервозность, тревожность. <i>Переломы костей</i> У пациентов в возрасте ≥ 50 лет, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты, отмечался повышенный риск переломов, механизм возникновения которого неизвестен. Пациенты пожилого возраста Пожилые пациенты особенно подвержены антихолинергическим, неврологическим, психиатрическим эффектам препарата или влиянию его на сердечно-сосудистую систему. Метаболизм и выведение лекарственных препаратов у данной категории пациентов могут быть замедлены, что может привести к повышению
---	---

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.

концентрации препарата в плазме крови при применении терапевтических доз.

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.

Отмечены редкие случаи образования фармакобестоаров различной степени тяжести, в том числе и с летальным исходом, связанные с передозировкой препаратом Анафранил® СР. Фармакобестоары могут быть рентгенконтрастными, что обеспечивает рентгенологическое подтверждение диагноза (при рентгенографическом исследовании или компьютерной томографии), при этом, однако, отрицательный результат исследования не может служить основанием для

<i>Симптомы</i> Симптомы обычно появляются в пределах 4 часов после приема препарата и достигают максимальной выраженности по прошествии 24 часов. Вследствие	исключения данного состояния. Формирование фармакобездаров может привести к медленному продолжительному высвобождению и всасыванию кломипрамина, что, в свою очередь, может стать причиной появления симптомов передозировки, включая летальный исход, через достаточно продолжительный период времени после приема препарата. В качестве начального этапа лечения используют промывание желудка и применение адсорбентов (например, активированного угля). При неэффективности указанных методов системная экспозиция препарата может увеличиваться, в связи с чем у некоторых пациентов с целью эвакуации фармакобездаров возможно применение хирургических методов, в т.ч. эндоскопических. В связи с тем, что частота данного осложнения низка, нет достаточных данных для определения оптимального метода лечения. При выборе метода лечения следует принимать во внимание размер и локализацию фармакобездара, а также симптоматику, состояние пациента и концентрацию активного вещества. <i>Симптомы</i> 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. <i>Со стороны центральной нервной системы:</i> сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, ажитация, усиление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетонидные движения, судороги. Кроме того, могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома). <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> 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. <i>Лечение</i> Специфического антидота не существует, лечение является, в основном, симптоматическим и поддерживающим. При подозрении на передозировку препарата Анафранил СР, особенно у	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. <i>Со стороны центральной нервной системы:</i> сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, ажитация, оживление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетонидные движения, судороги. Кроме того, могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома). <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> 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. <i>Лечение</i> Специфического антидота не существует, лечение является, в основном, симптоматическим и поддерживающим. При подозрении на передозировку препаратом 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 рекомендуется 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 применение активированного угля.	детей, пациента следует госпитализировать и тщательно наблюдать в течение как минимум 72 ч. Если пациент в сознании, следует как можно быстрее провести промывание желудка или вызвать рвоту. В связи с повышением риска развития судорог применение активированного угля является более предпочтительной мерой лечения по сравнению с промыванием желудка. Применение активированного угля и промывание желудка эффективно в течение 1 часа после приема препарата. Если пациент без сознания, перед началом промывания желудка следует для профилактики аспирации провести интубацию трахеи при помощи трубки с манжетой; рвоту в этом случае не вызывают. Предпочтительным методом лечения при передозировке препаратом в форме таблеток пролонгированного действия является промывание кишечника солевым раствором с добавлением полиэтиленгликоля. Указанные мероприятия рекомендуется 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 применение активированного угля.
---	--

При развитии артериальной гипотензии и/или желудочковой аритмии с расширением комплекса QRS на ЭКГ более 100 мс с целью лечения вводят раствор натрия бикарбоната из расчета 1 ммоль/кг одномоментно или в виде кратковременной инфузии (5 минут). Процедуру можно проводить повторно до нормализации АД и показателей ЭКГ, под контролем pH артериальной крови, который не должен превышать 7,55. Возможно также внутривенное введение лидокаина. У пациентов с брадиаритмией возможно использование временного электрокардиостимулятора. При развитии полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» ("torsade des pointes") показано однократное внутривенное введение 0,5 – 1,5 г магния сульфата. При развитии судорог с целью лечения следует провести внутривенную инфузию бензодиазепина. В случае развития комы и/или остановки дыхания следует провести интубацию трахеи и начать искусственную вентиляцию легких. Применять гипервентиляцию с целью коррекции pH крови следует только без одновременного применения бикарбоната (риск развития алкалоза тяжелой степени).

С тех пор, как появились сообщения о том, что физостигмин может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и

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**

*Противопоказанные лекарственные
взаимодействия*

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, ажитации, 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.

судороги, применять этот препарат для лечения передозировки препарата Анафранил® СР не рекомендуется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, так как концентрации кломипрамина в плазме крови низкие.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

*Противопоказанные лекарственные
взаимодействия*

Не следует **применять** 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, ажитации, судорог, делирия и комы. Такого же правила следует придерживаться в том случае, если ингибитор МАО **применяется** 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 **применен** 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. <i>Лекарственные препараты, не рекомендованные к совместному применению</i> Антиаритмические препараты (например хинидин и пропафенон) не следует применять одновременно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6. Диуретики могут привести к возникновению гипокалиемии, приводящей к увеличению QT(c) и развитию аритмий “torsade des pointes”. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин, пароксетин или сертралин) ингибируют изофермент CYP2D6, другие препараты	Линезолид (являющийся неселективным ингибитором МАО обратимого действия) не следует применять одновременно с кломипрамином. Но если ингибитор МАО А обратимого действия применяется после отмены препарата Анафранил® СР, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели. <i>Лекарственные препараты, не рекомендованные к одновременному применению</i> Антиаритмические препараты (например, хинидин и пропафенон) не следует применять одновременно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6. Диуретики могут привести к возникновению гипокалиемии, которая, в свою очередь, увеличивает риск удлинения интервала QT(c) и развитию аритмий “torsade des pointes”. Коррекцию гипокалиемии следует проводить до начала терапии препаратом. Возможно возникновение необходимости коррекции других нарушений водно-электролитного баланса, например гипомагниемии, до начала терапии препаратом. 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 флувоксамином (концентрация N-десметилкломипрамина снижалась в 2 раза). При одновременном применении препарата Анафранил СР с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина, трициклическими антидепрессантами и препаратами 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 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	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 флувоксамином (концентрация N-десметилкломипрамина снижалась в 2 раза). При одновременном применении кломипрамина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина, трициклическими антидепрессантами и препаратами лития, возможно развитие серотонинового синдрома. При необходимости применения 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 применять 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. <i>Возможные лекарственные взаимодействия</i> 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. При одновременном применении кломипрамина и противогрибкового препарата тербинафина (мощного ингибитора изофермента CYP2D6) возможно повышение биодоступности кломипрамина и его кумуляция. При назначении кломипрамина вместе с	ингибиторами обратного захвата серотонина может привести к усилению действия на серотониновую систему. <i>Возможные лекарственные взаимодействия</i> Лекарственные взаимодействия, усиливающие терапевтические эффекты препарата Анафранил® СР 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, что в целом не влияет на фармакологические показатели. При одновременном применении препарата Анафранил® СР с противогрибковым препаратом тербинафин (мощным ингибитором изофермента CYP2D6) в форме для приема внутрь возможно повышение экспозиции кломипрамина и кумуляция
--	---

тербинафином требуется коррекция дозы кломипрамина.

Одновременное применение с блокатором H_2 -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 его N-диметилированного метаболита. При применении кломипрамина вместе с тербинафином требуется коррекция дозы кломипрамина.

Одновременное применение с блокатором H_2 -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. Одновременное применение нейролептиков (например, производных фенотиазина) может приводить к увеличению концентраций в плазме трициклических антидепрессантов, снижению судорожного порога и возникновению судорог. Комбинация с тиоридазином может привести к развитию тяжелых нарушений сердечного ритма. Метилфенидат 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. При одновременном применении вальпроевой кислоты и кломипрамина возможно ингибирование изофермента CYP2C₁₉ и/или уридиндифосфатглюкоронилтрансферазы, что может привести к повышению концентрации кломипрамина и	кломипрамина и эстрогенов в низких дозах. При одновременном применении трициклических антидепрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки) рекомендуется проводить контроль терапевтического действия антидепрессантов, и, при необходимости, коррекцию режима дозирования. Одновременное применение нейролептиков (например, производных фенотиазина) может приводить к увеличению концентраций в плазме трициклических антидепрессантов, снижению судорожного порога и возникновению судорог. Комбинация с тиоридазином может привести к развитию тяжелых нарушений сердечного ритма. Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, возможно, за счет подавления их метаболизма. При этом может потребоваться снижения дозы последних. При одновременном применении вальпроевой кислоты и кломипрамина возможно ингибирование изофермента CYP2C₁₉ и/или уридиндифосфатглюкоронилтрансферазы, что может привести к повышению концентрации кломипрамина и
--	--

десметилкломипрамина в сыворотке крови. Применение препарата Анафранил СР одновременно с грейпфрутом, грейпфрутовым или клюквенным соком может привести к повышению плазменных концентраций кломипрамина.

Лекарственные взаимодействия, снижающие терапевтические эффекты препарата Анафранил СР

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).

При одновременном применении ионно-обменных смол (например, колестирамина

десметилкломипрамина в **плазме** крови.

Применение препарата Анафранил[®] СР одновременно с грейпфрутом, грейпфрутовым или клюквенным соком может привести к повышению плазменных концентраций кломипрамина.

Лекарственные взаимодействия, снижающие терапевтические эффекты препарата Анафранил[®] СР

Одновременное применение препарата Анафранил[®] СР с индукторами изоферментов CYP3A и CYP2C, такими как рифампицин или противосудорожные лекарственные средства (например, барбитураты (фенобарбитал), карбамазепин и фенитоин, **которые являются индукторами изоферментов цитохрома P450, а именно, CYP3A4 CYP2C19), может приводить к ускорению метаболизма, снижению концентрации кломипрамина в плазме крови, и, таким образом, снижать эффективность препарата Анафранил[®] СР.**

Индукторы изофермента CYP1A2 (например, никотин/другие компоненты сигаретного дыма) снижают концентрации **препаратов, имеющих трициклическую структуру** в плазме крови. Равновесная концентрация кломипрамина у курящих сигареты лиц в 2 раза ниже таковой у некурящих (концентрация N-десметилкломипрамина не менялась).

При одновременном применении ионно-обменных смол (например, колестирамина

или колестипола) возможно снижение концентрации кломипрамина в сыворотке крови. Рекомендовано назначение кломипрамина как минимум за 2 ч до или 4-6 ч после применения смол.

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

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие влияния на препарат Анафранил СР

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

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).

или колестипола) возможно снижение концентрации кломипрамина в сыворотке крови. Рекомендовано **применять** кломипрамин как минимум за 2 ч до или 4-6 ч после применения смол.

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

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие влияния на препарат Анафранил® СР

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

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).

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

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).

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 применении этого класса лекарственных средств рекомендуется мониторинг концентрации протромбина в плазме.

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

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).

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 применении этого класса лекарственных средств рекомендуется проводить контроль концентрации протромбина в плазме крови.

Кроме того, кломипрамин является *in vitro* и *in vivo* ингибитором активности изофермента CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрации одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP2D6.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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, агитация, судороги, делирий и кома. При необходимости назначения флуоксетина, рекомендуется делать двух-трехнедельный перерыв между применением препарата и флуоксетина.

В случае выраженной депрессии существует риск суицидальных попыток, который может сохраняться вплоть до достижения достоверной ремиссии. У пациентов с депрессией, как у взрослых, так и у детей, может наблюдаться усиление депрессии и/или суицидального поведения или других **нарушений психики вне зависимости** 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 **Анафранил®** по любому из показаний, следует **наблюдать** на предмет ухудшения

У многих пациентов с паническими расстройствами в начале лечения препаратом усиливается тревога. Такое парадоксальное усиление тревоги наиболее	клинической картины, суицидального поведения и других нарушений психики, особенно в начальной фазе терапии или при изменении дозы препарата. У таких пациентов следует оценивать необходимость изменения режима терапии, включая возможность отмены препарата, особенно если симптомы ярко выражены, появились внезапно или не наблюдались у пациента исходно. Семьи и опекуны пациентов (как детей, так и взрослых), принимающих антидепрессанты по психиатрическим и непсихиатрическим показаниям, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за пациентами из-за риска возникновения других психиатрических симптомов, в том числе и суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащему врачу. При выписке рецепта следует указывать минимальное количество таблеток, чтобы уменьшить риск передозировки. При этом необходимо соблюдать адекватный режим терапии. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при передозировке препаратом Анафранил® летальные исходы случаются реже, чем при передозировке другими трициклическими антидепрессантами. У многих пациентов с паническими расстройствами в начале лечения может отмечаться усиление тревоги. Такое парадоксальное усиление тревоги наиболее
--	---

выражено в первые дни терапии и обычно стихает в течение двух недель.

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

выражено в первые дни терапии и обычно стихает в течение двух недель.

У пациентов с шизофренией, получающих трициклические антидепрессанты, иногда отмечается активация психоза.

Известно, что у пациентов с **биполярным аффективным** расстройством, принимающих трициклические антидепрессанты, в период депрессивной фазы могут развиваться маниакальные или гипоманиакальные состояния. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Анафранил® или его отмена и применении антипсихотической терапии. После купирования указанных состояний, при необходимости, лечение препаратом может быть возобновлено в низких дозах.

У предрасположенных и **пожилых** пациентов трициклические антидепрессанты могут провоцировать развитие лекарственных делириозных психозов, преимущественно в ночное время. После отмены препарата указанная симптоматика исчезает в течение нескольких дней.

Серотониновый синдром

В связи с **риском** развития серотонинергической токсичности следует **придерживаться** рекомендованного режима дозирования.

При одновременном применении **кломипрамина** с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина,

ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты или препараты лития, возможно развитие серотонинового синдрома, **проявляющегося гипертермией, миоклонусом, ажитацией, судорогами, делирием, комой.** При необходимости применения флуоксетина рекомендуется делать перерыв от двух до трех недель до и после применения флуоксетина.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

С особой осторожностью следует применять препарат Анафранил® у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, прежде всего, с недостаточностью кровообращения, нарушениями проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой I-III степени) и аритмиями. У таких пациентов необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и ЭКГ. При применении препарата Анафранил® в дозах, превышающих терапевтические, или в том случае, если концентрация кломипрамина в плазме превышает терапевтическую, существует риск удлинения **интервала QTc** и возникновения 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 QTc. Установлено, что гипокалиемия является фактором риска удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» ("torsade des pointes"). В связи с вышесказанным, гипокалиемия должна быть устранена до начала терапии препаратом Анафранил®.

Из-за риска удлинения интервала QTc и развития серотонинового синдрома следует придерживаться рекомендуемых доз и с осторожностью повышать дозу при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, и серотонинергическими препаратами, **соответственно.**

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

У пожилых пациентов следует проводить контроль показателей функции сердца и ЭКГ.

Судороги

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, при повреждениях головного мозга различной этиологии, одновременном применении нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог зависит от дозы препарата. В связи с этим не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата Анафранил®. Так же, как и другие трициклические антидепрессанты, препарат Анафранил® применяют в сочетании с электросудорожной терапией только при условии тщательного медицинского наблюдения.

М-холиноблокирующее действие

Поскольку препарат обладает м-холиноблокирующими свойствами, его следует применять с особой осторожностью у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о повышенном внутриглазном давлении, закрытоугольной глаукоме или задержке мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы). Возможно также снижение слезоотделения

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	и накопление слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами. Необходимо с осторожностью применять трициклические антидепрессанты у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и при лечении пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (например, феохромоцитомой, нейробластомой) из-за риска развития гипертонического криза. У пациентов с заболеваниями печени рекомендуется периодический лабораторный контроль активности «печеночных» ферментов, у пациентов с патологией почек - показателей функции почек.
--	---

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.

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

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

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.

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

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

принимает препарат Анафранил® СР.

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

Следует учитывать, что этанол может усиливать нежелательные явления препарата на ЦНС, такие как нечеткость зрения, сонливость и др.

Следует избегать резкой отмены препарата Анафранил® СР из-за риска развития возможных неблагоприятных реакций.

Если принято решение прекратить лечение, препарат следует отменять постепенно, настолько быстро, насколько это позволяет клиническая ситуация, но при этом следует учитывать, что резкая отмена препарата может сопровождаться развитием определенных симптомов.

Применение у детей

Опыта применения препарата Анафранил® СР у детей в возрасте до 5 лет не имеется. Данных о влиянии длительного лечения препаратом Анафранил® на рост, развитие, когнитивные функции и поведение детей и подростков младше 18 лет нет.

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 и психики в виде патологической сонливости, нарушения внимания, спутанности сознания, дезориентация, ухудшения течения депрессии и делирия, пациентам следует отказаться от управления автотранспортом и работы с механизмами, а также от выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

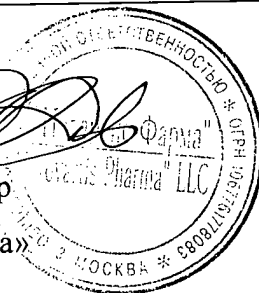
**Влияние на способность выполнять
потенциально опасные виды
деятельности, требующие особого
внимания и быстрых реакций**

При возникновении на фоне применения препарата Анафранил® СР сонливости, нечеткости зрения и других нарушений со стороны ЦНС и психики в виде сонливости, нарушения внимания, спутанности сознания, дезориентации, ухудшения течения депрессии, делирия, пациентам следует отказаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами, а также от выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

Фадеев Д.А.

Генеральный Директор

ООО «Новартис Фарма»



МИНЗДРАВ РОССИИ

АС-001129-010914

СОГЛАСОВАНО

Прошито и пронумеровано и
скреплено печатью 51

листа(ов).

Генеральный директор

ООО «Новартис-Фарма»,

Фадеев Д.А.

«12» августа 2014 года

