

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Анафранил СР, 75 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кломипрамина гидрохлорид.

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 75 мг кломипрамина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: макрогола глицерилгидроксистеарат (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Анафранил СР показан к применению у взрослых для:

- лечения депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой:
 - эндогенных, реактивных, невротических, органических, маскированных, инволюционных форм депрессии;
 - депрессии у пациентов с шизофренией и психопатиями;
 - депрессивных синдромов, возникающих в старческом возрасте, обусловленных хроническим болевым синдромом или хроническими соматическими заболеваниями;
 - депрессивных нарушений настроения реактивной, невротической или психопатической природы.
- лечения обсессивно-компульсивных синдромов;
- лечения фобий;
- лечения катаплексии, сопутствующей нарколепсии.

Препарат Анафранил СР показан к применению у детей с 5 лет для лечения обсессивно-компульсивных синдромов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию (см. разделы 4.4 и 4.5).

Режим дозирования 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.

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 (см. разделы 4.4 и 4.5).

Необходимо избегать резкой отмены применения препарата Анафранил СР в связи с возможным развитием симптомов «отмены». Снижение дозы препарата после 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 суточная доза кломипрамина составляет 50-75 мг (1 таблетка препарата Анафранил, покрытая оболочкой, 25 мг, 2-3 раза в день или 1 таблетка препарата Анафранил СР, пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, 75 мг, 1 раз в день, предпочтительно в вечернее время).

Повышать дозу следует последовательно, на 25 мг (1 таблетка препарата Анафранил, покрытая оболочкой, 25 мг) 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.

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.

Катаплексия, сопутствующая нарколепсии

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В связи с наличием более выраженного терапевтического ответа у пациентов пожилого возраста, чем у пациентов других возрастных групп, следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов данной категории, а также при повышении дозы препарата Анафранил СР.

Применение препарата у пациентов старше 65 лет противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени или почек

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Анафранил СР у пациентов с нарушением функции печени или почек.

Дети

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 в возрасте до 17 лет при этих показаниях не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Препарат Анафранил СР противопоказан к применению по всем показаниям у детей в возрасте до 5 лет.

Обсессивно-компульсивные синдромы

Начальная суточная доза кломипрамина у данной категории пациентов составляет 25 мг, 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.

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.

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком.

Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кломипрамину или к любым другим компонентам препарата, перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина.
- Одновременное применение с антиаритмическими препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (такими как 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) и неселективных ингибиторов МАО обратимого действия (таких как линезолид).

- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- Острая интоксикация препаратами, подавляющими функцию ЦНС (например, снотворными, анальгезирующими центрального действия, психотропными средствами) или этанолом.
- Острая задержка мочи.
- Гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи.
- Острый делирий.
- Закрываются угольная глаукома без лечения.
- Стеноз привратника желудка.
- Паралитическая непроходимость кишечника.

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

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

- у детей по всем показаниям, кроме обсессивно-компульсивных синдромов (у детей с 5 лет);
- у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов следующих групп:

- 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 СР);
- 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 препараты;
- 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.

Особые указания

Суицид, суицидальные мысли или ухудшение клинического состояния

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 СР по любому из показаний, следует наблюдать на предмет ухудшения клинической картины, суицидального поведения и других нарушений психики (см. раздел 4.8), 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 (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.8), 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 СР летальные исходы случаются реже, чем при передозировке другими трициклическими антидепрессантами.

Другие психиатрические эффекты

У многих пациентов с паническими расстройствами в начале лечения может отмечаться усиление тревоги (см. раздел 4.2). Такое парадоксальное усиление тревоги наиболее 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 СР 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 (см. разделы 4.2 и 4.5).

Заболевания сердечно-сосудистой системы

С особой осторожностью следует применять препарат Анафранил СР 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 СР 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 СР (см. разделы 4.2 и 4.5).

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 (см. раздел 4.2).

Перед началом терапии препаратом Анафранил СР 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 СР. Так же, как и другие трициклические антидепрессанты, препарат Анафранил СР 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 и накопление слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Особые группы пациентов

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.

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

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

Количество лейкоцитов в крови

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.

Анестезия

Перед проведением общей или местной анестезии следует предупреждать анестезиолога о том, что пациент принимает препарат Анафранил СР (см. раздел 4.5).

Кариес зубов

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

Влияние этанола

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

Прекращение лечения

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 (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Препарат Анафранил СР содержит макрогол глицерилгидроксистеарат (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло), который может вызывать расстройство желудка и диарею (понос).

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные лекарственные взаимодействия

Ингибиторы МАО (линезолид, фуразолидон и др.)

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 (см. раздел 4.4).

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. 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 (см. раздел 4.3).

Лекарственные препараты, не рекомендованные к одновременному применению

Антиаритмические препараты

Антиаритмические препараты (например, хинидин и пропафенон) не следует применять одновременно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (см. раздел 4.3).

Диуретические препараты

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 гипомagneмии, до начала терапии препаратом (см. разделы 4.2 и 4.4).

Серотонинергические средства

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 реакций.

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 (см. разделы 4.2 и 4.4).

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.

Возможные лекарственные взаимодействия

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.

Пероральный противогрибковый препарат тербинафин

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 кломипрамина и его N-диметилированного метаболита. При применении кломипрамина вместе с тербинафином требуется коррекция дозы кломипрамина.

Циметидин

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.

Пероральные контрацептивы

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 проводить контроль терапевтического действия антидепрессантов, и, при необходимости, коррекцию режима дозирования.

Нейролептики

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

Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, возможно, за счет подавления их метаболизма. При этом может потребоваться снижения дозы последних.

Вальпроат

При одновременном применении вальпроевой кислоты и кломипрамина возможно ингибирование изофермента CYP2C и/или уридилдифосфатглюкурозилтрансферазы, что может привести к повышению концентрации кломипрамина и десметилкломипрамина в плазме крови.

Грейпфрут, грейпфрутовый сок или клюквенный сок

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

Рифампицин и противосудорожные лекарственные препараты

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

Курение

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).

Колестипол и колестирамин

При одновременном применении ионно-обменных смол (например, колестирамина 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

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

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие влияния на препарат Анафранил СР

Антихолинергические средства

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.

Антиадренергические 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 препараты других классов (например, вазодилататоры или бета-адреноблокаторы).

Депрессанты ЦНС

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

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).

Антикоагулянты

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 препаратов 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.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

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

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют или ограничены.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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. Пациентов также следует предупредить, что алкоголь или другие лекарственные препараты могут усиливать эти эффекты (см. раздел 4.5).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наблюдающиеся нежелательные реакции (НР) 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 реакции, 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.

Резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты развития НР использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): возникающие «очень часто» – $\geq 1/10$, «часто» – $\geq 1/100 - < 1/10$, «нечасто» – $\geq 1/1000 - < 1/100$, «редко» – $\geq 1/10000 - < 1/1000$, «очень редко» – $< 1/10000$, включая отдельные сообщения.

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

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

Эндокринные нарушения: очень редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: очень часто – повышение аппетита; *часто* – снижение аппетита.

Психические нарушения: очень часто – беспокойство; *часто* – спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с

болезнью Паркинсона), тревога, житация, 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 органа зрения: очень часто – нарушение аккомодации, нечеткость зрения; *часто* – миопия; *очень редко* – глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто – синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца T) у пациентов без патологии сердца; *нечасто* – аритмия, 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).

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – зевота; *очень редко* – аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, сухость во рту, запор; *часто* – рвота, абдоминальные нарушения, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит с желтухой или без нее.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – повышенное потоотделение; *часто* – аллергический дерматит (сыпь, крапивница), реакции фотосенсибилизации, зуд; *очень редко* – пурпура.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – мышечная слабость.

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – нарушения либидо, эректильная дисфункция; *часто* – галакторея, увеличение молочных (грудных) желез.

Общие нарушения и реакции 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.

НР по данным пострегистрационных исследований, зарегистрированные при применении препарата Анафранил в других лекарственных формах (частота неизвестна, поскольку данные НР 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 также и при применении препарата Анафранил СР.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: рабдомиолиз (как осложнение злокачественного нейролептического синдрома).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: анэякуляция, задержка эякуляции.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации пролактина в плазме крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром «отмены»

После внезапной отмены или быстрого снижения дозы часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, нервозность, тревожность (см. раздел 4.4).

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.

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 концентрации препарата в плазме крови при применении терапевтических доз. У пациентов старше 65 лет применение препарата противопоказано.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Симптомы обычно появляются в течение 4 часов после приема препарата и достигают максимальной выраженности через 24 часа. 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 нервной системы

Сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, агитация, оживление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетоидные движения, судороги. Кроме того, могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома).

Со стороны сердца

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.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

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 исключения данного состояния. Формирование фармакобестоаров 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.

Лечение

Специфического антидота не существует, лечение является, в основном, симптоматическим и поддерживающим. При подозрении на передозировку препаратом Анафранил СР 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 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.

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 фармакобестоаров 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 фармакобестоара, а также симптоматику, состояние пациента и концентрацию активного вещества.

Дети

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

При подозрении на передозировку препаратом Анафранил СР у детей, пациента следует госпитализировать и внимательно наблюдать в течение как минимум 72 ч.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.

Код АТХ: N06AA04

Механизм действия

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.

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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. 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}) $9,00 \pm 1,81$ 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.

Распределение

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.

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-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.

Выведение

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.

Влияние пищи

Прием пищи не оказывает серьезного влияния на фармакокинетику кломипрамина, возможно незначительное замедление всасывания.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

Поскольку кломипрамин преимущественно метаболизируется в печени в присутствии изоферментов CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2, нарушение функции печени может влиять на фармакокинетику препарата. У пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста вследствие снижения интенсивности метаболизма 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.

Генетические факторы

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 рас (в особенности, представителей японской и китайской национальностей) 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. С_{max} после применения 75 мг кломипрамина в форме таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой в половину 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований токсичности при многократном введении, генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

кальция гидрофосфата дигидрат

метилметакрилата и этилакрилата сополимер [1:2] (полиакрилат дисперсия 30 %)

кальция стеарат

кремния диоксид коллоидный безводный

Пленочная оболочка:

гипромеллоза

тальк

макрогол глицерилгидроксистеарат (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло)

суспензия красителя белого

суспензия красителя красного

Состав суспензии красителя белого:

титана диоксид

гипромеллоза

Состав суспензии красителя красного:

железа оксид красный

гипромеллоза

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в Ал/ПВХ блистере.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Италия

ТЕОФАРМА С.Р.Л.

ВАЛЛЕ-САЛИМБЕНЕ (ПВ) ВИА ФРАТЕЛЛИ ЧЕРВИ, 8 ПОЧТОВЫЙ ИНДЕКС 27010

Italy

TEOFARMA S.R.L.

VALLE SALIMBENE (PV) VIA F.LLI CERVI, 8 CAP 27010

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭДЖАЙЛ АЙПИ ГРУП»

123022, г. Москва, ул. Большая Декабрьская, д. 13

Телефон: +7 (495) 781 27 25

Электронная почта: ra@mps-patent.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Анафранил СР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org>.