Анафранил



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Кломипрамин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Анафранил

Таблетки, покрытые оболочкой светло-желтого цвета, сахарной; круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
кломипрамина гидрохлорид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, стеариновая кислота, тальк, магния стеарат, глицерол 85%, гидроксипропилметилцеллюлоза, сополимер винилпирролидон/винилацетата, титана диоксид, сахароза кристаллическая, поливинилпирролидон К30, дисперсный желтый 15093 анстед (железа оксид желтый (EEC172) 5%+титана диоксид (EEC171) 95%), полиэтиленгликоль 8000 (макрогол 8000), целлюлоза микрокристаллическая.

10 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Анафранил ср

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой розового цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах, на одной стороне выдавлено "C/G", на другой - "G/D".

	1 таб.
кломипрамина гидрохлорид	75 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат, полиакрилат дисперсионный 30%, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, гидроксипропилцеллюлоза, тальк, титана диоксид, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла, железа оксид красный.

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Трициклический антидепрессант, ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина. Считается, что лечебное действие Анафранила 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.

Анафранилу, кроме того, присущ широкий спектр других фармакологических действий: альфа$_1$-адренолитическое, антихолинергическое, антигистаминное и антисеротонинергическое (блокада 5-НТ-рецепторов).

Анафранил действует на депрессивный синдром в целом, в т.ч. особенно на такие его типичные проявления как психомоторная заторможенность, угнетенное настроение и тревожность. Клинический эффект отмечается обычно через 2-3 недели лечения.

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

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь кломипрамин полностью всасывается из ЖКТ. Системная биодоступность неизмененного кломипрамина составляет около 50%. Такое снижение биодоступности обусловлено эффектом "первого прохождения" через печень с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность кломипрамина. Возможно лишь некоторое замедление его абсорбции и, следовательно, увеличение времени достижения C_{max} в плазме крови. Анафранил (таблетки, покрытые оболочкой) и Анафранил СР (таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой) биоэквиваленты.

После приема препарата внутрь в постоянной суточной дозе C_{ss} кломипрамина в плазме крови в значительной степени варьируют у разных пациентов.

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

Распределение

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

Метаболизм

Кломипрамин метаболизируется, главным образом, путем деметилирования с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина. В этой реакции участвуют несколько изоферментов цитохрома P_{450}, но в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Кломипрамин и N-десметилкломипрамин гидроксилируются до 8-гидроксикломипрамина и 8-гидрокси-N-десметилкломипрамина. Активность 8-гидроксиметаболитов in vivo не определена. Кломипрамин также гидроксилируется в положении 2; N-десметилкломипрамин может в дальнейшем деметилироваться до дидесметилкломипрамина. 2- и 8-гидрокси метаболиты экскретируются приемущественно в виде глюкуронидов с мочой. Элиминация двух активных компонентов – кломипрамина и N-десметилкломипрамина путем образования 2- и 8- гидроксикломипрамина катализируется CYP2D6.

Выведение

Около 2/3 от однократной дозы кломипрамина выводится в виде водорастворимых конъюгатов с мочой и примерно 1/3 дозы - с калом. В неизмененном виде с мочой выводится около 2% от принятой дозы кломипрамина и около 0.5% десметилкломипрамина. $T_{1/2}$ из плазмы кломипрамина составляет в среднем 21 ч (диапазон колебаний от 12 до 36 ч), а дезметилкломипрамина - в среднем 36 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, вне зависимости от используемой дозы Анафранила, вследствие снижения интенсивности метаболизма концентрации кломипрамина в плазме выше, чем у пациентов более молодого возраста.

Данных о влиянии нарушений функции печени и почек на фармакокинетические параметры кломипрамина до настоящего времени не получено.

Показания к применению:

Взрослые

— 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, невротической или психопатической природы;

— обсессивно-компульсивные синдромы;

— хронический болевой синдром;

— фобии и панические атаки;

— катаплексия, сопутствующая нарколепсии.

Дети и подростки

— обсессивно-компульсивные синдромы;

— ночной энурез (только у пациентов в возрасте старше 5 лет и при условии исключения органических причин заболевания).

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

В настоящее время не получено достаточных доказательств эффективности и безопасности применения кломипрамина 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 Анафранила у детей и подростков (0-17 лет) при этих показаниях не рекомендуется.

Относится к болезням:

- Болевой синдром
- Депрессия
- Нарколепсия
- Неврит
- Неврозы
- Шизофрения
- Энурез

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к кломипрамину и другим компонентам препарата, перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина;

— одновременное применение ингибиторов МАО, а также период менее 14 дней до и после их применения;

— одновременное применение селективных ингибиторов МАО типа А обратимого действия (таких как моклобемид);

— недавно перенесенный инфаркт миокарда;

— врожденный синдром удлинения интервала QT.

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

Препарат не рекомендуют применять у детей в возрасте до 5 лет.

Способ применения и дозы:

Дозы препарата подбирают индивидуально, с учетом состояния пациента. Цель лечения состоит в достижении оптимального эффекта на фоне применения как можно меньших доз препарата, а также в осторожном их увеличении, особенно у пациентов пожилого возраста и подростков, которые в целом более чувствительны к Анафранилу, чем пациенты промежуточных возрастных групп.

Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию.

При *депрессии, обсессивно-компульсивном синдроме и фобиях* начальная суточная доза составляет 75 мг (по 25 мг 2-3 раза/сут) Анафранила или по 75 мг 1 раз/сут Анафранила СР. Затем в течение первой недели лечения дозу препарата постепенно повышают, например, на 25 мг через каждые несколько дней (в зависимости от переносимости), до достижения суточной дозы, составляющей 100-150 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть повышена до максимальной, составляющей 250 мг. После того, как будет достигнуто улучшение состояния, пациента переводят на поддерживающую дозу препарата, составляющую 50-100 мг (2-4 таб. Анафранила или 1 таб. Анафранила СР).

При *паническом расстройстве, агорафобии* начальная доза составляет 10 мг/сут. Затем, в зависимости от переносимости Анафранила, его дозу повышают до достижения желаемого эффекта. Суточная доза препарата в значительной степени варьирует и может составлять от 25 мг до 100 мг. При необходимости возможно повышение дозы до 150 мг/сут. Рекомендуется не прекращать лечение в течение, по крайней мере, 6 мес, медленно снижая в течение этого времени поддерживающую дозу препарата.

При *катаплексии, сопутствующей нарколепсии,* суточная доза Анафранила составляет 25-75 мг.

При *хронических болевых синдромах* дозу Анафранила следует подбирать индивидуально. Суточная доза в значительной степени варьирует и может составлять от 10 мг до 150 мг. При этом следует учитывать сопутствующий прием анальгетических средств и возможность уменьшения использования последних.

У **пациентов пожилого возраста** начальная доза составляет 10 мг/сут. Затем постепенно, примерно в течение 10 дней, суточную дозу препарата повышают до оптимального уровня, который составляет 30-50 мг.

Дети и подростки

При *обсессивно-компульсивных синдромах* начальная доза составляет 25 мг/сут. В течение первых 2 недель дозу постепенно повышают, с учетом переносимости, до достижения суточной дозы либо равной 100 мг, либо вычисленной из расчета 3 мг/кг массы тела, в зависимости от того, какая доза меньше. В течение последующих нескольких недель дозу продолжают постепенно повышать до достижения суточной дозы либо равной 200 мг, либо вычисленной из расчета 3 мг/кг массы тела, в зависимости от того, какая доза меньше.

При *ночном энурезе* начальная суточная доза Анафранила для **детей в возрасте 5-8 лет** составляет 20-30 мг; для **в возрасте 9-12 лет** – 25-50 мг; для **детей старше 12 лет** – 25-75 мг. Применение более высоких доз показано тем пациентам, у которых полностью отсутствует клинический эффект после 1 недели лечения. Обычно вся суточная доза препарата назначается в один прием после ужина, но в тех случаях, когда непроизвольное мочеиспускание отмечается в ранние ночные часы, часть дозы Анафранила назначают раньше - в 16 ч. После достижения желаемого эффекта лечение следует продолжать в течение 1-3 мес, постепенно снижая дозу Анафранила.

Побочное действие:

Нежелательные реакции перечислены по частоте, начиная с самых частых: возникающие очень часто (≥10%); часто (≥1%, но <10%); иногда (≥0.1%, но <1%); редко (≥0.01%, но <0.1%); очень редко (<0.01%, включая отдельные случаи).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы. Психический статус: очень часто - сонливость, чувство усталости, беспокойство, повышение аппетита; часто – спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревожное состояние, ажитация, нарушения сна, маниакальное состояние, гипоманиакальное состояние, агрессивность, нарушения памяти, деперсонализация, усиление депрессии, нарушения концентрации внимания, бессонница, ночные кошмары, зевота; иногда - активация симптомов психоза. *Неврологический статус:* очень часто - головокружение, тремор, головная боль, миоклонус; часто - делирий, нарушения речи, парестезии, мышечная слабость, повышение тонуса мышц; иногда - судороги, атаксия; очень редко - изменения на ЭЭГ, повышение температуры тела.

Эффекты, обусловленные антихолинергической активностью: очень часто - сухость во рту, повышенная потливость, запоры, нарушения аккомодации, нечеткость зрения ("пелена перед глазами"), нарушения мочеиспускания; часто - приливы, мидриаз; очень редко – глаукома, задержка мочи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца Т) у пациентов без патологии сердца; иногда - аритмии, повышение АД; очень редко - нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, изменения интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса, двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия /желудочковые нарушения ритма типа "пируэт"/), особенно у пациентов с гипокалиемией).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота; часто - рвота, дискомфорт в животе, диарея, анорексия, повышение уровня трансаминаз; очень редко - гепатит с желтухой или без нее.

Дерматологические реакции: часто - аллергические кожные реакции (сыпь, крапивница), фотосенсибилизация, зуд; очень редко - отеки (местные или общие), выпадение волос.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: очень часто - повышение массы тела, нарушения либидо и потенции; часто - галакторея, увеличение молочных желез; очень редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Реакции повышенной чувствительности: очень редко - аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее, системные анафилактические/анафилактоидные реакции, включая гипотензию.

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

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

Прочие: после внезапной отмены или быстрого снижения дозы Анафранила часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, раздражительность, чувство тревоги.

Наблюдающиеся нежелательные явления обычно слабо выражены и транзиторны, проходят в ходе продолжения лечения или после снижения дозы Анафранила. Они не всегда коррелируют с концентрацией активного вещества препарата в плазме крови или с его дозой. Некоторые нежелательные явления, такие как общая слабость, нарушения сна, волнение, чувство тревоги, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии.

В случае развития серьезных побочных эффектов со стороны нервной системы или психического статуса Анафранил должен быть отменен.

Лица пожилого возраста особенно чувствительны к действию Анафранила на нервную систему, сердечно-сосудистую систему, влиянию препарата на психический статус, а также к антихолинергическому действию Анафранила. Метаболизм и выведение лекарственных средств в этом возрасте могут замедляться, что приводит к повышению концентраций препаратов в плазме крови даже при использовании в средних терапевтических дозах.

Передозировка:

Симптомы, развивающиеся при передозировке Анафранила, сходны с теми, которые описаны при передозировке других трициклических антидепрессантов. Главными осложнениями являются нарушения со стороны деятельности сердца и неврологические расстройства. У детей случайный прием препарата в любой дозе внутрь должен расцениваться как весьма серьезное и грозящее летальным исходом событие.

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

Со стороны ЦНС: сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, ажитация, усиление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетоидные движения, судороги. Кроме того, могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД, тахикардия, удлинение интервала QT_c, аритмии (включая желудочковые нарушения ритма типа "пируэт") нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца.

Прочие: возможны угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость, олигурия или анурия.

Лечение: специфического антидота не существует, лечение является, в основном, симптоматическим и поддерживающим. При подозрении на передозировку Анафранила, 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 для профилактики аспирации следует провести интубацию трахеи при помощи трубки с манжетой; рвоту в этом случае не вызывают. Указанные мероприятия рекомендуется проводить в том случае, если с момента передозировки прошло 12 ч и даже более, т.к. антихолинергическое действие Анафранила может замедлять опорожнение желудка. Для замедления всасывания препарата полезно использование активированного угля.

Лечение основывается на применении современных методов интенсивной терапии с постоянным мониторированием функции сердца, газового состава и электролитов крови, а также на применении при необходимости таких неотложных мер, как противосудорожная терапия, ИВЛ и методы реанимации. С тех пор, как появились сообщения о

том, что физостигмин может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судороги, применять этот препарат для лечения передозировки Анафранила не рекомендуется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, т.к. концентрации кломипрамина в плазме крови низкие.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Опыт применения Анафранила при беременности ограничен. Поскольку известны отдельные сообщения о возможной связи между приемом трициклических антидепрессантов и нарушениями развития плода, следует избегать использования Анафранила при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемый эффект лечения матери несомненно превышает потенциальный риск для плода.

В тех случаях, когда трициклические антидепрессанты применялись при беременности вплоть до наступления родов, у новорожденных в течение первых нескольких часов или дней развивался синдром отмены, проявлявшийся одышкой, сонливостью, коликами, раздражительностью, артериальной гипотензией или гипертензией, тремором, спастическими явлениями или судорогами. Во избежание развития данного синдрома Анафранил должен быть по возможности постепенно отменен, по крайней мере, за 7 недель до ожидающихся родов.

Так как активное вещество препарата выделяется с грудным молоком, следует либо прекращать грудное вскармливание, либо постепенно отменить Анафранил.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакодинамическое взаимодействие

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

Трициклические антидепрессанты, в т.ч. Анафранил, могут потенцировать действие антихолинергических средств (например, фенотиазинов, антипаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, антигистаминных препаратов) на орган зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь.

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

Не следует назначать Анафранил 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 Анафранилом. В любом из этих случаев начальные дозы Анафранила или ингибиторов МАО должны быть низкими, их следует повышать постепенно, под постоянным контролем эффектов препарата.

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

Совместное применение Анафранила с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может привести к усилению действия на серотониновую систему.

При одновременном применении Анафранила с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (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 Анафранила и флуоксетина - закончить применение флуоксетина за 2-3 недели до начала терапии Анафранилом или назначить флуоксетин через 2-3 недели после окончания лечения Анафранилом.

Анафранил может усиливать действие на сердечно-сосудистую систему симпатомиметических средств (адреналина, норадреналина, изопреналина, эфедрина и фенилэфрина), в т.ч. и тогда, когда эти вещества входят в состав местных анестетиков.

Фармакокинетическое взаимодействие

Активное вещество препарата Анафранил - кломипрамин - в основном выводится в виде метаболитов. Основной путь метаболизма - деметилирование до активного метаболита N-десметилкломипрамина с последующим гидроксилированием и конъюгацией N-десметилкломипрамина с кломипрамином. В деметилировании участвуют несколько изоферментов цитохрома P_{450}, в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Элиминация обоих активных

компонентов осуществляется путем гидроксилирования, которое катализируется CYP2D6.

Совместный прием 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 совместный прием с ингибиторами изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к повышению концентрации кломипрамина и снижению концентрации N-дезметилкломипрамина.

— Ингибиторы МАО (например, моклобемид) противопоказаны при приеме кломипамина, т.к. in vivo они являются сильными ингибиторами CYP2D6.

— Антиаритмические препараты (например хинидин и пропафенон) не следует применять совместно с трициклическими антидепрессантами, т.к. они являются сильными ингибиторами CYP2D6.

— Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин, пароксетин или сертралин) ингибируют CYP2D6, другие препараты указанной группы (например флувоксамин) ингибируют также CYP1A2, CYP2C19, что может привести к увеличению концентрации кломипрамина в плазме и развитию соответствующих нежелательных эффектов. Наблюдалось 4-кратное увеличение равновесной концентрации кломипрамина при совместном приеме с флувоксамином (концентрация N-десметилкломипрамина снижалась в 2 раза).

— Совместное применение нейролептиков (например, фенотиазины) 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.

— Совместное применение с блокатором гистаминовых H_2-рецепторов циметидином (который является ингибитором некоторых изоферментов цитохрома P_{450}, в т.ч. 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 Анафранилом (в дозе 25 мг/сут) и пероральных контрацептивов (15 или 30 мг этинилэстрадиола/сут) при постоянном приеме последних. Нет данных о том, что эстрогены являются ингибиторами CYP2D6 – основного изофермента, участвующего в элиминации кломипрамина, поэтому нет оснований ожидать их взаимодействия. Хотя при одновременном применении трициклического антидепрессанта имипрамина и эстрогенов в высоких дозах (50 мг/сут) 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 совместном применении трициклических антидепрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мг/сут) рекомендуется мониторинг терапевтического действия антидепрессантов и, при необходимости, коррекция режима дозирования.

— Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов, возможно, за счет подавления их метаболизма. При совместном применении указанных препаратов возможно повышение концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, при этом может потребоваться снижение дозы последних.

— Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагуляционное действие кумаринов (например, варфарина), возможно путем ингибирования их метаболизма (CYP2C9). Не имеется данных, доказывающих способность кломипрамина ингибировать метаболизм антикоагулянтов (варфарин). Тем не менее, при использовании этого класса лекарственных средств рекомендуется мониторирование концентрации протромбина в плазме.

Совместный прием Анафранила с препаратами – индукторами цитохрома P_{450}, особенно CYP3A4, CYP2C19 и/или CYP1A2 может приводить к повышению метаболизма и снижать эффективность Анафранила.

Совместный прием Анафранила с препаратами – индукторами CYP3A и CYP2C, такими как рифампицин или противосудорожные препараты (например барбитураты, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), может привести к снижению концентрации кломипрамина в плазме.

— Известные индукторы CYP1A2 (например никотин/другие компоненты сигаретного дыма) снижают концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови. Равновесная концентрация кломипрамина у курящих сигареты лиц в 2 раза ниже таковой у некурящих (концентрация N-десметилкломипрамина не менялась).

— Кломипрамин, как in vivo, так и in vitro, ингибирует активность CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрации одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием CYP2D6, у лиц с фенотипом сильного метаболизатора.

Особые указания и меры предосторожности:

Известно, что трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому Анафранил следует применять с особой осторожностью у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например повреждениях головного мозга любой этиологии, при

одновременном использовании нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог во время приема Анафранила зависит от величины дозы препарата. В связи с этим не следует превышать рекомендуемую суточную дозу Анафранила.

С особой осторожностью следует назначать Анафранил пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего с сердечно-сосудистой недостаточностью, нарушениями внутрисердечной проводимости (например, AV-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 Анафранилом рекомендуется измерить АД, поскольку у пациентов с ортостатической гипотензией или лабильностью сердечно-сосудистой системы может отмечаться резкое снижение АД.

Поскольку препарат обладает антихолинергическими свойствами, его следует использовать с особой осторожностью у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о повышенном внутриглазном давлении, закрытоугольной глаукоме или задержке мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы).

Вследствие антихолинергического действия, свойственного трициклическим антидепрессантам, возможно снижение слезоотделения и накопление слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Осторожность необходима при лечении трициклическими антидепрессантами пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, а также у пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (например, феохромоцитомой, нейробластомой), т. к. 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 Анафранила или в его отмене и назначении антипсихотической терапии. После купирования указанных состояний, если имеются показания, лечение Анафранилом 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, страдающих гипертиреозом, или получающих препараты гормонов щитовидной железы, которые могут оказывать кардиотоксическое действие.

Хотя об изменениях уровня лейкоцитов в период лечения Анафранилом сообщалось лишь в отдельных случаях, рекомендуется периодическое исследование состава периферической крови и внимание к таким симптомам, как лихорадка и боль в горле, особенно в первые месяцы терапии или при длительном применении препарата.

Необходима осторожность при использовании Анафранила у пациентов с хроническими запорами. Трициклические антидепрессанты могут вызывать паралитическую кишечную непроходимость, преимущественно у пациентов пожилого возраста или у пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим.

При применении Анафранила 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 двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (желудочковые нарушения ритма типа "пируэт"). Это наблюдается в случае совместного приема с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. В связи с этим необходимо избегать совместного приема кломипрамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию. Также необходимо избегать совместного приема с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT_c. Применение диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии. Установлено, что гипокалиемия является фактором риска удлинения интервала QT_c и возникновения двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (желудочковые нарушения ритма типа "пируэт"). Поэтому, гипокалиемия должна быть устранена до начала терапии Анафранилом. Анафранил следует с осторожностью назначать одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, а также с диуретиками.

Из-за риска развития серотониновой токсичности следует придерживаться рекомендуемых доз и повышать дозу с осторожностью в том случае, если Анафранил применяют одновременно с серотонинергическими препаратами.

При одновременном применении Анафранила 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 с такими симптомами как повышение температуры тела, миоклонус, ажитация, судороги, делирий и кома. При необходимости назначения флуоксетина, рекомендуется делать двух- трехнедельный перерыв между применением Анафранила и флуоксетина.

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

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

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

Анафранил, 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 психиатрических симптомов в независимости от того, получают они терапию антидепрессантами или нет. Антидепрессанты увеличивали риск суицидальных мыслей и суицидального поведения в краткосрочных исследованиях у детей и подростков с депрессиями и другими психиатрическими заболеваниями.

Всех пациентов, принимающих Анафранил по любому из показаний, следует обследовать на предмет ухудшения клинической картины, суицидального поведения и других психиатрических симптомов, 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 пациентов исходно.

Семьи и опекуны пациентов (как детей, так и взрослых), принимающих антидепрессанты по психиатрическим или непсихиатрическим показаниям, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за пациентами из-за риска возникновения других психиатрических симптомов, в т.ч. и суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащим врачам.

При выписке рецепта на Анафранил 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 Анафранила 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 Анафранил.

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

Применение диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии, при которой возрастает риск удлинения интервала QT_c и возникновения двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (типа "пируэт"). До начала терапии Анафранилом должна быть проведена коррекция гипокалиемии.

Следует избегать резкой отмены Анафранила , т.к. 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.

Таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг содержат лактозу и сахарозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы и фруктозы, тяжелая лактазная недостаточность, сахаразо-изомальтазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать таблетки Анафранила, покрытые оболочкой.

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

Использование в педиатрии

Опыта применения Анафранила у **детей в возрасте до 5 лет** не имеется, поэтому не рекомендуется применять препарат у детей данной возрастной группы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения Анафранила возникают сонливость и другие нарушения со стороны ЦНС (в т.ч. нечеткость зрения), не следует водить автомашину, управлять механизмами, а также заниматься иными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой реакции.

При нарушениях функции печени

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

Осторожность необходима при лечении трициклическими антидепрессантами пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, а также у пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (например, феохромоцитомой, нейробластомой), т. к. в этом случае данные препараты могут провоцировать развитие гипертонического криза.

Применение в пожилом возрасте

С особой осторожностью следует назначать Анафранил пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего с сердечно-сосудистой недостаточностью, нарушениями внутрисердечной проводимости (например, AV-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.

Необходима осторожность при использовании Анафранила у пациентов с хроническими запорами. Трициклические антидепрессанты могут вызывать паралитическую кишечную непроходимость, преимущественно у пациентов пожилого возраста или у пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим.

Применение в детском возрасте

Препарат не рекомендуют применять у **детей в возрасте до 5 лет**.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Anafranil