Анафранил (раствор)



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 амп.**
кломипрамина гидрохлорид	12.5 мг	25 мг

Вспомогательные вещества: глицерол, вода д/и.

2 мл - ампулы бесцветного стекла (10) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Анафранил является трициклическим антидепрессантом, ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина (неселективный ингибитор обратного захвата моноаминов). Считается, что 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-рецеиторов).

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

Кроме того, ***Анафранил*** оказывает специфическое (отличающееся от его антндепрессивного эффекта) действие при обсессивно-компульсивных расстройствах и хронических болевых синдромах.

Фармакокинетика

Всасывание

После в/м введения кломипрамин всасывается полностью. При повторном в/м или в/в введении ***Анафранила*** в дозе 50-150 мг/сут. равновесная концентрация достигается на 2-ой неделе лечения. Значения равновесной концентрации кломипрамина колеблются от менее 15 до 447 нг/мл, а активного метаболита N-десметилкломипрамина - от менее 15 до 669 нг/мл.

Распределение

Связь кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97.6%. Кажущийся V

dсоставляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрации кломипрамина в спинномозговой жидкости составляют около 2% от концентраций его в плазме крови. Кломипрамин проникает в материнское молоко, где определяется в концентрациях, близких к концентрациям в плазме крови.

Метаболизм

Кломипрамин метаболизируется, главным образом, путем деметилирования с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина. В этой реакции участвуют несколько изоформ цитохрома P450, но в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Кломипрамин и N-десметилкломипрамин гидроксилируются до 8-гидроксикломипромина или 8-гидрокси-N-десметилкломипрамина. Активность 8-гидроксиметаболитов *in vivo* не определена. Кломипрамин также гидроксилируется в положении 2; N-десметилкломипрамин может в дальнейшем демитилироваться до дидесметилкломипрамина. 2- и 8-гидрокси метаболиты экскретируются преимущественно в виде глюкуронидов с мочой. Элиминация двух активных компонентов - кломипрамина и N-десметилкломипрамина путем образования 2- и 8-гидроксикломипрамина катализируется CYP2D6.

Выведение

После в/м и в/в введения Анафранила конечный $T_{1/2}$ кломипрамина составляет в среднем 25 ч (диапазон колебаний от 20 до 40 ч) и 18 ч, соответственно.

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% дозы кломипрамина и около 0.5% десметилкломипрамина.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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

Показания к применению:

Лечение депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой:

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

— депрессия у больных шизофренией и психопатиями;

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

— депрессивные нарушения настроения реактивной, невротической или психопатической природы.

Обсессивно-компульсивные синдромы.

Фобии.

Катаплексия, сопутствующая нарколепсии.

Хронические болевые синдромы.

Относится к болезням:

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

Противопоказания:

— Повышенная чувствительность к кломипрамину или любым другим ингредиентам препарата, перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина.

— Одновременное применение ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), а также период менее 14 дней до и после их применения. Противопоказано также одновременное применение селективных ингибиторов МАО-А обратимого

действия, таких как моклобемид.

— Недавно перенесенный инфаркт миокарда.

— Врожденный синдром удлинения QT-интервала.

Не рекомендуют применять препарат при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат не рекомендуют применять у детей и подростков.

С осторожностью

Известно, что трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому ***Анафранил*** должен применяться с особой осторожностью у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, повреждениях головного мозга различной этиологии, одновременном использовании нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог на фоне применения ***Анафранила*** зависит от 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, атриовентрикулярной блокадой I-III степени) или аритмиями. У таких пациентов, так же как и у пациентов пожилого возраста, необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и ЭКГ.

Перед началом терапии ***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), так как в этом случае данные препараты могут провоцировать развитие гипертонического криза. Известно, что у пациентов с циклическими аффективными расстройствами, принимающих трициклические антидепрессанты, в период депрессивной фазы могут развиваться маниакальные расстройства. 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.

При парентеральном введении ***Анафранила*** сообщалось об отдельных случаях анафилактического шока. Поэтому, при внутривенном введении препарата необходима осторожность.

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.

Способ применения и дозы:

Режим дозирования и способ применения препарата устанавливают индивидуально, с учетом состояния пациента. Следует соблюдать особую осторожность при повышении доз у пациентов пожилого возраста и подростков, которые в целом более чувствительны к ***Анафранилу***, чем пациенты промежуточных возрастных групп.

В/м инъекции

Начинают лечение с введения 25-50 мг (содержимое 1-2 ампул), затем ежедневно повышают дозу на 25 мг (1 ампула) до достижения суточной дозы 100-150 мг (4-6 ампул). После того, как будет отмечено улучшение, число инъекций постепенно уменьшают, заменяя их поддерживающей терапией пероральными формами препарата.

В/в инфузии

Лечение начинают с в/в капельного введения 50-75 мг (содержимое 2-3 ампул) 1 раз в сут. Для приготовления инфузионного раствора используют 250-500 мл изотонического раствора натрия хлорида или раствора глюкозы; продолжительность инфузии 1.5-3 ч. В ходе инфузии необходимо тщательное наблюдение за пациентом для своевременного выявления возможных нежелательных реакций. Особое внимание необходимо уделять контролю АД, так как может развиться ортостатическая гипотензия. При достижении отчетливого улучшения ***Анафранил*** вводят в/в еще в течение 3-5 дней. Затем, для поддержания достигнутого эффекта переходят на прием препарата внутрь; 2 таблетки по 25 мг обычно эквивалентны 1 ампуле ***Анафранила***, содержащей 25 мг. С целью постепенного перехода от инфузионной терапии к поддерживающему пероральному приему препарата можно вначале перевести больного на в/м введение. Максимальная терапевтическая доза препарата составляет 150 мг в сут.

Побочное действие:

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 в плазме крови или с дозой препарата. Некоторые нежелательные явления, такие как чувство усталости, нарушения сна, ажитация, тревожность, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии. В случае развития серьезных реакций со стороны нервной системы или психического статуса ***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 эффекту ***Анафранила***. Метаболизм и выведение лекарственных средств в этом возрасте могут замедляться, что приводит к повышению концентраций препаратов в плазме крови при использовании терапевтических доз.

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

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

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

Антихолинергические эффекты: 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, желудочковая тахикардия типа «пирует» ("torsade des pointes"),особенно у пациентов с гипокалиемией).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота; часто - рвота, дискомфорт в животе, диарея, анорексия.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто - 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, местные реакции на в/в введение (тромбофлебит, лимфангит, чувство жжения, аллергические кожные реакции).

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 артериальную гипотензию.

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

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

Синдром отмены: после внезапной отмены или быстрого снижения дозы анафранила часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, раздражительность, тревога.

Передозировка:

О случаях передозировки ***Анафранила*** в форме раствора для иньекций не сообщалось. Ниже приведена информация о передозировке ***Анафранила*** при приеме внутрь. Симптомы, развивающиеся при передозировке ***Анафранила***, сходны с теми, которые описаны при передозировке других трициклических антидепрессантов. Главными осложнениями являются нарушения со стороны сердца и неврологические расстройства. У детей случайный прием любой дозы препарата внутрь должен расцениваться как весьма серьезное и грозящее летальным исходом событие.

Симптомы

Симптомы обычно появляются в пределах 4 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.

Могут наблюдаться следующие симптомы.

Со стороны центральной нервной системы: 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 QTc-интервала (корригированный интервал QT), аритмии (включая "torsade de points") нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца. Кроме того,возможны угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость, олигурия или анурия.

Лечение

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

При случайном приеме внутрь раствора для в/в и в/м введения, если пациент в сознании, следует как можно быстрее провести промывание желудка или вызвать рвоту. Если пациент без сознания, перед началом промывания желудка следует для профилактики аспирации провести интубацию трахеи при помощи трубки с манжетой; рвоту в этом случае не вызывают. Указанные мероприятия рекомендуется проводить даже в том случае, если с момента передозировки прошло 12 ч или более, так как антихолинергическое действие ***Анафранила*** может замедлять опорожнение желудка. Для уменьшения всасывания препарата полезно использование активированного угля.

Лечение основывается на применении современных методов интенсивной терапии с постоянным мониторированием функций сердца, газового состава и электролитов крови, а также на применении при необходимости таких неотложных мер, как противосудорожная терапия, искусственная вентиляция легких 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, так как концентрации кломипрамина в плазме крови низкие.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакодинамический тип взаимодействия

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

Антихолинергические средства. Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие антихолинергических средств (например, фенотиазинов, антипаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, аитигистаминных препаратов) на орган зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь.

Средства, угнетающие ЦНС. Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие алкоголя и других средств, обладающих угнетающим влиянием на ЦНС (например, барбитуратов, бензодиазепинов или средств для наркоза). Следует учитывать, что алкоголь может усиливать нежелательные явления со стороны ЦНС, такие как нечеткость зрения, сонливость и др.

Ингибиторы МАО. 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-А обратимого действия, таких как моклобемид. Но, если ингибитор МАО-А обратимого действия назначается после отмены Анафранила, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Совместное применение ***Анафранила*** с данными средствами может привести к усилению действия на серотониновую систему.

Серотонинергические средства. При одновременном применении ***Анафранила*** с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами и препаратами лития, возможно развитие серотонинового синдрома с такими симптомами как повышение температуры тела, миоклонус, 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***.

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

Фармакокинетический тип взаимодействия

Активное вещество препарата ***Анафранил*** - 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 изоформ цитохрома Р450, в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Элиминация обоих активных компонентов осуществляется путем гидроксилирования, которое катализируется CYP2D6.

Совместный прием с ингибиторами изоформы CYP2D6 может привести к повышению концентраций обоих активных компонентов до трехкратной величины у лиц с фенотипом быстрого ацетилятора дебризохина/спартеина. При этом у данных пациентов метаболизм снижается до уровня, характерного для лиц с фенотипом медленного ацетилятора. Предполагается, что совместный прием с ингибиторами изоформ CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к повышению концентрации кломипрамина и снижению концентрации N-десметилкломипрамина.

Ингибиторы МАО (например моклобемид) противопоказаны при приеме кломипрамина, так как *in vivo* они являются сильными ингибиторами CYP2D6.

Антиаритмические препараты (например хинидин и пропафенон) не следует применять совместно с трициклическими антидепрессантами, так как 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 (Н2)-рецепторов циметидином (который является ингибитором

некоторых изоформ цитохрома P450, в том числе 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 в сут.) и пероральных контрацептивов (15 или 30 мкг этинилэстрадиола в сут.) при постоянном приеме последних. Нет данных о том, что эстрогены являются ингибиторами CYP2D6 - основного фермента, участвующего в элиминации кломипрамина, поэтому нет оснований ожидать их взаимодействия. Хотя, при одновременном применении трициклического антидепрессанта имипрамина и эстрогенов ввысоких дозах (50 мкг в 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 антидспрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сут.) рекомендуется мониторинг терапевтического действия антидепрессантов, и, при необходимости, коррекция режима дозирования.

Метилфенидат (Риталин) 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 снижения дозы последних.

Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагуляционное действие кумаринов (например, варфарин), 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 P450, особенно CYP3A4, CYP2C19 и/или CYP1A2 может приводить к повышению метаболизма и снижать эффективность ***Анафранила***.

Совместный прием ***Анафранила*** с препаратами - индукторами CYP3Аи CYP2C, такими как рифампицин или иротивосудорожные лекарственные средства (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* (Ki=2.2 микроМ), ингибирует активность CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрации одновременно применяемых препаратов, метаболизируюшихся главным образом с участием CYP2D6, у лиц с фенотипом быстрого ацетилятора.

Фармацевтическая несовместимость. Раствор для инъекций несовместим с раствором Вольтарена (диклофенак натрия) для инъекций.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом терапии препаратом следует устранить гипокалиемию. При применении ***Анафранила*** в дозах, превышающих средние терапевтические, или в том случае, если концентрация кломипрамина в плазме превышает среднюю терапевтическую, существует риск удлинения QTc-интервала и возникновения желудочковой тахикардии типа «пирует» ("torsade des pointes"). 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 кломиирамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию. Также необходимо избегать совместного приема с препаратами, вызывающими удлинение QTc-интервала. Установлено, что гипокалиемия является фактором риска удлинения QTc-интервала и возникновения желудочковой тахикардии типа «пирует» ("torsade des pointes"). Поэтому, гипокалиемия должна быть устранена до начала терапии ***Анафранилом***.

Из-за риска удлинения интервала QTc и развития серотонинового синдрома следует придерживаться рекомендуемых доз и с осторожностью повышать дозу при совместном назначении с препаратами, удлиняющими интервал QT, и 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 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.

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.

При применении трициклических антидепрессантов у больных шизофренией иногда отмечается активация психоза. Выраженным депрессиям свойственен риск суицидальных действий, который может сохраняться вплоть до достижения достоверной ремиссии. У пациентов с депрессией, как у взрослых, так и у детей, может наблюдаться усиление депрессии и/или суицидального поведения или других психических синдромов в независимости от того, получают они терапию антидепрессантами или нет. Антидепрессанты увеличивали риск суицидальных мыслей и суицидального поведения в краткосрочных исследованиях у детей и подростков с депрессиями и другими психическими заболеваниями. Всех пациентов, принимающих ***Анафранил*** по любому из показаний, следует обследовать на предмет ухудшения клинической картины, суицидального поведения и других психических синдромов особенно в начальной фазе терапии или при
изменении дозы препарата. У таких пациентов следует рассматривать возможность изменения режима терапии, включая возможную отмену препарата, особенно, если такие изменения ярко выражены, появились внезапно или не наблюдались у пациента исходно.

Семьи и опекуны пациентов (как детей, так и взрослых), принимающих антидепрессанты по психическим или непсихическим показаниям, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за пациентами из-за риска возникновения других психических синдромов, в том числе и суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащим врачам. 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 QTc-интервала и возникновения желудочковой тахикардии типа «пирует» ("torsade des pointes"). До начала терапии ***Анафранилом*** должна быть проведена коррекция гип.

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

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

Влияние на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами. При возникновении на фоне применения ***Анафранила*** сонливости, нечеткости зрения и других нарушений со стороны ЦНС, пациентам следует отказаться от управления автотранспортом и работы с механизмами, а также от выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

При нарушениях функции печени

Необходима осторожность при лечении трициклическими антидепрессантами пациентов с тяжелыми заболеваниями печени.

Применение в пожилом возрасте

Применять с большой осторожностью у лиц пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста особенно чувствительны к действию ***Анафранила*** на нервную систему, сердечно-сосудистую систему (необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и ЭКГ!), влиянию препарата на психический статус, а также к антихолинергическому эффекту ***Анафранила***. Метаболизм и выведение лекарственных средств в этом возрасте могут замедляться, что приводит к повышению концентраций препаратов в плазме крови при использовании терапевтических доз.

Трициклические антидепрессанты могут вызывать паралитическую кишечную непроходимость у пациентов пожилого возраста.

Применение в детском возрасте

Препарат не рекомендуют применять у детей и подростков.

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

Условия хранения:

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

Препарат не следует использовать после окончания срока годности.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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