

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
АНАФРАНІЛ®
(ANAFRANIL®)

Склад:

діюча речовина: clomipramine;

1 таблетка містить кломіпраміну гідрохлориду 25 мг;

допоміжні речовини: гліцерин (85 %), лактози моногідрат, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, кислота стеаринова, гідроксипропілметилцелюлоза, вінілпіролідону/вінілацетату сополімер, целюлоза мікрокристалічна, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), поліетиленгліколь 8000, полівінілпіролідон, сахароза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовтого кольору, округлі, двоопуклі таблетки вкриті оболонкою; з одного боку – маркування «СG», з іншого – «FH» коричневим чорнилом.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів.

Код АТХ N06A A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікувальна дія кломіпраміну здійснюється за рахунок його здатності інгібувати зворотне нейрональне захоплення норадреналіну (НА) і серотоніну (5-НТ), причому найважливішим є пригнічення зворотного захоплення серотоніну.

Кломіпраміну, крім того, властивий широкий спектр інших фармакологічних дій: альфа₁-адренолітична, антихолінергічна, антигістамінна та антисеротонінергічна (блокада 5-НТ-рецепторів).

Кломіпрамін впливає на депресивний синдром у цілому, в тому числі здебільшого на такі його типові прояви, як психомоторна загальмованість, пригнічений настрій і тривожність. Клінічний ефект відмічається зазвичай через 2-3 тижні лікування.

Кломіпрамін має також специфічний вплив при obsesивно-компульсивних розладах, який відрізняється від його антидепресивного ефекту.

Дія кломіпраміну при хронічних больових синдромах, зумовлених або не зумовлених соматичними захворюваннями, пов'язана з полегшенням передачі нервового імпульсу, опосередковані серотоніном і норадреналіном.

Фармакокінетика

Всмоктування. Кломіпрамін повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Системна біодоступність незміненого препарату становить приблизно 50 %, це пов'язано з вираженим метаболізмом при першому проходженні через печінку, що призводить до утворення активного метаболіту – N-десметилкломіпраміну.

Біодоступність кломіпраміну не залежить від прийому їжі. Відмічається лише невелика затримка початку абсорбції, яка призводить до подовження часу досягнення пікової абсорбції.

Після прийому постійної дози препарату внутрішньо рівноважні концентрації кломіпраміну у плазмі крові в окремих пацієнтів значною мірою варіюють. При щоденному застосуванні препарату у дозі 75 мг/добу рівноважна концентрація препарату у плазмі крові встановлюється у діапазоні 20-175 нг/мл.

Значення рівноважної концентрації активного метаболіту N-десметилкломіпраміну знаходяться в аналогічному діапазоні. Однак при прийомі кломіпраміну у дозі 75 мг/добу ці значення на 40-85 % вищі, ніж концентрація кломіпраміну.

Розподіл. Зв'язування кломіпраміну з білками плазми крові досягає 97,6 %. Уявний об'єм розподілу становить приблизно 12-17 л/кг маси тіла. Концентрації препарату у спинномозковій рідині дорівнюють приблизно 2 % від рівня його у плазмі крові. Кломіпрамін проникає у грудне молоко, де виявляється у концентраціях, близьких до концентрацій у плазмі крові, і проходить через плацентарний бар'єр.

Метаболізм. Основний шлях метаболізму кломіпраміну – деметилювання з утворенням активного метаболіту N-десметилкломіпраміну. N-десметилкломіпрамін деметилюється сформований кількома ферментами P450, в основному CYP3A4, CYP2C19 і CYP1A2. Кломіпрамін і N-десметилкломіпрамін гідроксильовуються з утворенням 8-гідроксикломіпраміну або 8-гідрокси-N-десметилкломіпраміну. Активність 8-гідроксиметаболітів не визначена *in vivo*. Кломіпрамін також гідроксильовується по позиції 2 і N-десметилкломіпрамін може надалі деметилюватися з утворенням дидесметилкломіпраміну. 2- і 8-гідроксиметаболіти виділяються як глюкуроніди із сечею. Виведення активних компонентів кломіпраміну і N-десметилкломіпраміну з утворенням 2- і 8-гідроксикломіпрамін, каталізує CYP2D6. Гідроксильовання кломіпраміну і десметилкломіпраміну відбувається під генетичним контролем, подібним до такого дебризохіну. У повільних метаболітів це може призвести до високих концентрацій десметилкломіпраміну, тоді як концентрації кломіпраміну менше піддаються цьому впливу.

Виведення. Після прийому препарату внутрішньо період напіввиведення з плазми крові кломіпраміну становить у середньому 21 годину (діапазон коливань – від 12 до 36 годин), а десметилкломіпраміну – у середньому 36 годин.

Приблизно 2/3 одноразової дози кломіпраміну виводиться у вигляді водорозчинних кон'югатів із сечею і приблизно 1/3 дози – з калом. У незміненому стані із сечею виводиться приблизно 2 % від прийнятої дози кломіпраміну і приблизно 0,5 % – десметилкломіпраміну.

Фармакокінетика в окремих групах хворих. У пацієнтів літнього віку, незалежно від прийнятої дози кломіпраміну, внаслідок зниження інтенсивності метаболізму кломіпраміну концентрації його у плазмі крові вищі, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Печінкова недостатність: Кломіпрамін метаболізується за участю ферментів CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 і CYP1A2.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

- Депресивні стани різної етіології, перебіг яких має різну симптоматику:
 - ендогенні, реактивні, невротичні, органічні, замасковані, інволюційні форми депресії;
 - депресія у хворих на шизофренію і психопатії;
 - депресивні синдроми, що виникають у літньому віці; депресивні стани, зумовлені хронічним больовим синдромом або хронічними соматичними захворюваннями;
- депресивні порушення настрою реактивної, невротичної або психопатичної природи.
- Фобії і панічні розлади (напади).
- Обсесивно-компульсивні синдроми.
- Катаплексія, що супроводжує нарколепсію.
- Хронічний больовий синдром (специфічний больовий синдром при раку, нейропатичний та ідіопатичний больові синдроми).

Діти.

- Обсесивно-компульсивні синдроми.
- Нічний енурез (тільки у пацієнтів віком від 6 років і за умови виключення органічних причин захворювання).

Наразі немає достатніх доказів безпеки та ефективності Анафранілу® при лікуванні дітей з депресивними станами різної етіології, фобіями, панічними розладами, катаплексією, що супроводжує нарколепсію, та з хронічним больовим синдромом. Тому Анафраніл® не слід застосовувати при цих показаннях дітям та підліткам віком до 18 років.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кломіпраміну або до будь-яких інших інгредієнтів препарату, перехресна підвищена чутливість до трициклічних антидепресантів групи дибензазепіну.
- Антиаритмічні препарати, наприклад хінідин та пропafenон, які є потужними інгібіторами CYP2D6, не слід призначати у комбінації з трициклічними антидепресантами.
- Одночасне застосування інгібіторів MAO, а також період менше 14 днів до і після їх застосування. Протипоказано також одночасне застосування селективних зворотних інгібіторів MAO-A (таких як моклобемід) або неселективних зворотних інгібіторів MAO (таких як лінезолід).
- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.
- Уроджений синдром подовженого інтервалу QT.
- Гостра інтоксикації депресантами ЦНС (такими як снодійні, аналгетики або психотропні засоби) або алкоголем.
- Гостра затримка сечі.
- Гострий делірій;
- Нелікована закритокутова глаукома.
- Гіпертофія простати з остаточною затримкою сечі.
- Пілоростеноз.
- Паралітична кишкова непрохідності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічна взаємодія

Інгібітори MAO. Не слід призначати Анафраніл® протягом щонайменше 2 тижнів після відміни інгібіторів MAO (існує ризик розвитку таких тяжких симптомів і станів, як гіпертонічний криз, гіперпірексія, міоклонус, ажитація, генералізовані судоми, делірій і кома). Такого ж правила слід дотримуватися, якщо інгібітор MAO призначається після попереднього лікування Анафранілом®. У будь-якому з цих випадків початкові дози Анафранілу® або інгібіторів MAO мають бути невеликими, їх слід підвищувати поступово, під постійним контролем ефектів препарату.

Наявний ризик свідчить, що Анафраніл® можна застосовувати не раніше ніж через 24 години після відміни інгібіторів MAO-A зворотної дії, таких як моклобемід. Але, якщо подібний препарат призначається після відміни Анафранілу®, тривалість перерви має становити мінімум 2 тижні.

Оскільки антибіотик лінезолід є неселективним зворотним інгібітором MAO, його не слід призначати пацієнтам, які одержують кломіпрамін.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Застосування Анафранілу® у поєднанні з цими засобами може призвести до посилення дії на серотонінову систему.

Серотонергічні засоби. Серотоніновий синдром може спостерігатися, коли кломіпрамін застосовують із серотонергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (SNaRIs), трициклічними антидепресантами або солями літію. До і після лікування флуоксетином рекомендується не застосовувати кломіпрамін протягом 2-3 тижнів.

Антиадренергічні препарати, що впливають на нейрональну передачу збудження. Анафраніл® може знижувати або повністю усувати антигіпертензивну дію гуанетидину, бетанідину, резерпіну, клонідину та альфа-метилдопи. Тому у тих випадках, коли одночасно з прийомом Анафранілу® необхідне лікування артеріальної гіпертензії, слід застосовувати лікарські засоби іншого типу (наприклад, вазодилататори або бета-адреноблокатори).

Симпатоміметичні засоби. Анафраніл® може посилювати дію на серцево-судинну систему адреналіну, норадреналіну, ізопреналіну, ефедрину та фенілефрину (у тому числі й тоді, коли ці речовини входять до складу місцевих анестетиків).

Засоби, що пригнічують ЦНС. Трициклічні антидепресанти можуть посилювати дію алкоголю та інших засобів, що чинять пригнічувальну дію на ЦНС (наприклад опіатів, барбітуратів, бензодіазепінів або загальних анестетиків).

Антихолінергічні засоби. Трициклічні антидепресанти можуть посилювати антихолінергічну дію ряду лікарських засобів (наприклад феногіазинів, антипаркінсонічних, антигістамінних препаратів, атропіну, біперидену) на орган зору, ЦНС, кишечнику сечовий міхур. Існує ризик розвитку гіпертермії.

Діуретичні засоби. Сумісне застосування Анафранілу® з діуретиками може призвести до гіпокаліємії, яка, у свою чергу, збільшує ризик подовження інтервалу QTc та тріпотіння-мерехтіння шлуночків.

Гіпокаліємію потрібно пролікувати перед призначенням Анафранілу®.

Фармакокінетична взаємодія

Анафраніл® (кломіпрамін) виводиться переважно шляхом метаболізму. Основний шлях метаболізму – деметилування із формуванням активного метаболіту N-десметилкломіпраміну з подальшим гідроксилюванням і подальшою кон'югацією N-десметилкломіпраміну і початкової лікарської речовини. Кілька цитохромів P450 залучені в деметилування, переважно CYP3A4, CYP2C19 і CYP1A2. Виведення обох активних компонентів відбувається шляхом гідроксилювання, і це каталізує CYP2D6.

Супутнє застосування інгібіторів CYP2D6 може призвести аж до приблизно 3-кратного підвищення концентрації обох активних речовин у пацієнтів з фенотипом прискороного метаболізму дебризохіну /спартеїну, що перетворює їх фенотип на фенотип повільного метаболізму. Сумісне призначення інгібіторів CYP1A2, CYP2C19 і CYP3A4 призводить до підвищення концентрації кломіпраміну і зменшення концентрації N- десметилкломіпраміну, тому таке призначення не обов'язково впливає на загальну фармакологію.

- Інгібітори MAO, які також є потужними інгібіторами CYP2D6 *in vivo*, такі як моклобемід, протипоказані для сумісного призначення з кломіпраміном.
- Антиаритмічні препарати (такі як хінідин і пропафенон), які є потужними інгібіторами CYP2D6, не потрібно застосовувати у комбінації з трициклічними антидепресантами.
- Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які є інгібіторами CYP2D6, такі як флуоксетин, пароксетин, серталін, та флувоксамін, який інгібує інші CYP, включаючи CYP1F2 і CYP2C19, також збільшують концентрацію кломіпраміну у плазмі крові з відповідними несприятливими ефектами. Стійкий рівень кломіпраміну в сироватці крові збільшується приблизно у 4 рази при одночасному застосуванні з флувоксаміном (рівень N- десметилкломіпраміну зменшується приблизно у 2 рази).

- Сумісне лікування нейролептиками (наприклад фенотіазинами) може призвести до збільшення трициклічних антидепресантів у плазмі крові, зниження судомного порогу та нападів. Комбінація з тіорідазином може призводити до тяжких серцевих аритмій.
- Сумісне застосування з тербінафіном, який є сильним інгібітором CYP2D6, може збільшувати експозицію та кумуляцію кломіпраміну та його N-деметильованих метаболітів. Як наслідок, при сумісному застосуванні препаратів необхідно корегувати дозу Анафранілу®.
- Сумісне застосування з антагоністами гістамін₂ - (H₂)-рецепторів, циметидином (інгібітором кількох ферментів P450, включаючи CYP2D6 і CYP3A4) може збільшувати концентрацію трициклічних антидепресантів у плазмі крові, тому їх дозу потрібно зменшити.
- Взаємодія у разі постійного прийому пероральних контрацептивів (15 або 30 мг етинілестрадіолу щодня) та Анафранілу® (25 мг щодня) не встановлена. Немає даних про естрогени як інгібітори CYP2D6, основного ферменту, залученого у кліренс кломіпраміну, і тому взаємодії не передбачається. Хоча у деяких випадках при застосуванні високої дози естрогену (50 мг щодня) та трициклічного антидепресанту іміпраміну відмічалось посилення побічних реакцій та терапевтичної дії, але немає доказів такої залежності стосовно кломіпраміну та необхідності зменшення доз естрогену при їх одночасному застосуванні. Рекомендується контроль ефективності дії трициклічних антидепресантів.
- Метилфенідат може сприяти збільшенню концентрації трициклічних антидепресантів, пригнічуючи їх метаболізм, тому необхідно корегувати дозу Анафранілу®.
- Супутнє застосування вальпроату з кломіпраміном може пригнічувати метаболізм CYP2C та/або фермент UGT і, таким чином, підвищувати рівні кломіпраміну та десметилкломіпраміну в плазмі крові.
- Супутнє застосування Анафранілу® та грейпфруту, грейпфрутового та журавлиного соку може змінювати концентрацію кломіпраміну в плазмі крові.

- Деякі трициклічні антидепресанти можуть посилювати антикоагулянтну дію кумаринів (наприклад варфарину), можливо, шляхом інгібування їх метаболізму (CYP2C9). Рекомендується моніторинг протромбіну у плазмі крові. Сумісне застосування Анафранілу® з препаратами-індукторами цитохрому P450, особливо CYP3A4, CYP2C19 та/або CYP1A2, може посилювати метаболізм та знижувати ефективність Анафранілу®.
- Індуктори CYP3A4 та CYP2C19, такі як рифампіцин або протисудомні препарати (наприклад барбітурати, карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), можуть привести до зниження концентрації кломіпраміну у плазмі крові.
- Відомі індуктори CYP1A2 (наприклад нікотин/інші компоненти цигаркового диму) знижують концентрації трициклічних антидепресантів. Рівноважна концентрація кломіпраміну у пацієнтів, які курять, у 2 рази нижча порівняно з концентрацією у пацієнтів, які не курять (зміни концентрації N-десметилкломіпраміну відсутні). Кломіпрамін як *in vivo*, так і *in vitro* інгібує активність CYP2D6 (окиснення спартеїну) і, як наслідок, може збільшувати концентрації одночасно застосованих препаратів, що метаболізуються, головним чином, за участю CYP2D6, у пацієнтів із фенотипом прискореного метаболізму.
 - Супутнє застосування із іонообмінними смолами, такими як холестирамін або колестипол, може спричиняти зниження концентрації кломіпраміну в плазмі крові. При необхідності одночасного застосування кломіпрамін рекомендовано призначати як мінімум за 2 години до чи через 4-6 годин після застосування смол.
 - Супутнє застосування Анафранілу® та звіробою (*Hypericum perforatum*) може знижувати концентрацію кломіпраміну в плазмі крові.

Особливості застосування.

Ризик суїциду.

Депресія пов'язана зі збільшенням ризику суїцидальних думок, можливістю завдання шкоди собі та самогубством. Загострення суїцидальних думок та суїцидальної поведінки можуть спостерігатися у пацієнтів, що одержують терапію антидепресантами.

Анафраніл® не слід застосовувати для лікування депресій у дітей та підлітків віком до 18 років). У дослідженнях ефективності лікування депресій у цій віковій групі терапевтична ефективність трициклічних антидепресантів продемонстрована не була.

Опубліковані дані, одержані в рамках досліджень селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI) та аналогічних лікарських засобів, свідчать про наявність підвищеного ризику суїцидальної поведінки при лікуванні депресії у дітей, підлітків та молодих людей (віком до 25 років). Подібний ефект не можна виключати для інших антидепресантів (включаючи Анафраніл®), відповідні дані щодо яких відсутні.

Отже, у пацієнтів, що одержують антидепресанти, необхідний пильний моніторинг ознак погіршення депресії, зокрема суїцидальної поведінки, та/або акатизії (внутрішній неспокій, психомоторне збудження), головним чином, на початку терапії та при зміні дози. Крім того, пацієнти потребують пильного моніторингу при завершенні лікування, оскільки подібна симптоматика може виникати при відміні лікування або у початковій фазі рецидиву.

Окрім депресивних станів, психіатричні захворювання також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальної поведінки, отже, слід дотримуватися таких самих застережень, що і при лікуванні антидепресантами.

Слід повідомити родичів пацієнта та осіб, які його доглядають, що вони мають бути обачні щодо розвитку інших симптомів психіатричних захворювань (див. «Побічні реакції») та суїцидальності, та негайно повідомляти про них лікаря, що надає пацієнту медичну допомогу.

Антидепресивна допомога не є повноцінною заміною госпіталізації, яка необхідна, якщо пацієнт представляє загрозу для самого себе. Лікаря слід призначати найменшу з доступних дозу лікарського засобу, особливо на початку терапії, для уникнення ризику виникнення подібної ситуації.

Що стосується ризику передозування з летальним наслідком, при лікуванні Анафранілом® повідомлялося про меншу кількість летальних випадків, ніж при лікуванні іншими трициклічними антидепресантами. Для зменшення ризику передозування слід призначати найнижчу з можливих доз Анафранілу® для досягнення оптимального ефекту лікування пацієнта.

Психічні ефекти.

У багатьох пацієнтів із панічними нападами на початку лікування Анафранілом® посилюється тривожність. Таке парадоксальне посилення тривожності є найвираженішим у перші дні терапії і зазвичай затихає протягом 2 тижнів.

У хворих на шизофренію, які отримують трициклічні антидепресанти, іноді відмічається активація психозу. В результаті активаційного ефекту трициклічних антидепресантів можливе посилення тривожності, внутрішнього неспокою та збудження у пацієнтів з ажитацією або супутньою шизофренічною симптоматикою.

Відомо, що у пацієнтів із циклічними афективними розладами, які приймають трициклічні антидепресанти, у період депресивної фази можуть розвиватися маніакальні або гіпоманіакальні стани. У таких випадках може виникнути необхідність зниження дози Анафранілу® або його відміни і призначення антипсихотичного засобу. Після купірування зазначених станів, якщо є показання, лікування Анафранілом® у низьких дозах можна відновлювати.

У пацієнтів, схильних до психічних розладів, і пацієнтів літнього віку трициклічні антидепресанти можуть провокувати розвиток лікарських психозів, переважно вночі. Після відміни лікарського засобу зазначені розлади зникають протягом кількох днів.

Судоми.

Відомо, що трициклічні антидепресанти знижують поріг судомної готовності, тому Анафраніл® слід призначати з особливою обережністю хворим на епілепсію, а також за наявності інших факторів, що спричиняють виникнення судомного синдрому, наприклад при ушкодженнях головного мозку будь-якої етіології, одночасному застосуванні нейролептичних засобів, у період відмови від алкоголю або відміни препаратів, які мають протисудомні властивості (наприклад бензодіазепінів). Вважається, що виникнення судом під час прийому Анафранілу® залежить від величини дози препарату. У зв'язку з цим не слід перевищувати рекомендовану добову дозу Анафранілу®.

Анафраніл®, як і інші трициклічні антидепресанти, призначають у поєднанні з електросудомною терапією тільки за умови пильного медичного спостереження.

Антихолінергічні ефекти.

Оскільки препарат має антихолінергічні властивості, його слід призначати з особливою обережністю пацієнтам, в анамнезі яких є показання на підвищений внутрішньоочний тиск, закритокутову глаукому або затримку сечі (наприклад, унаслідок захворювань передміхурової залози).

Внаслідок антихолінергічної дії, властивої трициклічним антидепресантам, можливе зниження слезовиділення і відносно збільшення кількості слизу у складі слізної рідини, що може призвести до ушкодження епітелію рогики у пацієнтів, які користуються контактними лінзами.

Серотоніновий синдром.

Через ризик серотонінергічної токсичності необхідно дотримуватися рекомендованих доз і з обережністю збільшувати дозу, якщо одночасно призначений інший серотонінергічний препарат. Серотоніновий синдром з такими ознаками, як гіперпірексія, міоклонус, ажитація, епілептичні судоми, делірій і кома, може виникати, коли кломіпрамін застосовується одночасно з серотонінергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, трициклічні антидепресанти чи препарати літію, триптани, L-триптофан, трамадол, фентаніл, або сибутрамін. Рекомендується 2-3 тижні до та після лікування флуоксетином не застосовувати кломіпрамін.

Серцево-судинні ефекти.

З особливою обережністю слід призначати Анафраніл® пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, перш за все, із серцево-судинною недостатністю, порушеннями внутрішньосерцевої провідності (наприклад з атривентрикулярною блокадою I-III ступеня) або аритміями. У таких пацієнтів, як і у пацієнтів літнього віку, необхідно регулярно контролювати показники функції серцево-судинної системи та ЕКГ.

Можливий ризик збільшення інтервалу QT та виникнення атипичної шлуночкової тахікардії при призначенні вищих терапевтичних доз кломіпраміну, а також у разі сумісного призначення з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну чи інгібіторами зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Тому одночасного призначення препаратів, які можуть спричинювати накопичення кломіпраміну, потрібно уникати. Також необхідно уникати одночасного призначення препаратів, які можуть подовжувати інтервал QT. В основі цих явищ — гіпокаліємія. Тому перед призначенням Анафранілу® або Анафранілу® у поєднанні з інгібіторами серотоніну, серотонін-

норадренергічними інгібіторами чи діуретиками необхідно визначити рівень калію в сироватці крові та при його зменшенні потрібно його скоригувати. Комбіноване застосування Анафранілу® з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну та діуретичними засобами вимагає обережності. Перед початком терапії Анафранілом® рекомендується виміряти артеріальний тиск, оскільки у хворих на ортостатичну гіпотензію або з лабільністю судинної системи можливе різке зниження артеріального тиску.

Особливі групи пацієнтів.

Слід бути обережними при лікуванні трициклічними антидепресантами пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки, а також пацієнтів із пухлинами мозкового шару надниркових залоз (наприклад, із феохромоцитомою, нейробластомою), оскільки у цьому випадку можливий провокувати розвиток гіпертонічного кризу.

Слід бути обережними при лікуванні пацієнтів з гіпертиреозом та пацієнтів, що одержують препарати гормонів щитовидної залози, оскільки антихолінергічні ефекти трициклічних антидепресантів цих препаратів можуть загострювати небажані серцеві ефекти.

При необхідності у пацієнтів із захворюваннями нирок та печінки рекомендується постійне спостереження як за рівнем ферментів печінки та функцією нирок, так і за концентрацією діючої речовини та її метаболітів в плазмі крові.

Необхідна обережність при лікуванні Анафранілом® пацієнтів із хронічними запорами. Трициклічні антидепресанти можуть спричиняти паралітичну кишкову непрохідність, переважно у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів, які вимушені дотримуватися постільного режиму.

Повідомлялося про виникнення карієсу при тривалому лікуванні трициклічними антидепресантами. Тому у разі тривалої терапії Анафранілом® рекомендується регулярне обстеження пацієнта стоматологом.

Немає даних про подальшу безпеку для дітей та підлітків щодо росту, статевого дозрівання та когнітивного й поведінкового розвитку.

Реакції гіперчутливості.

Мали місце окремі випадки анафілактичного шоку. Внутрішньовенне введення Анафранілу® потребує обережності.

Зміни показників аналізу крові.

Хоча про зміни рівня лейкоцитів у період лікування Анафранілом® повідомлялося лише в окремих випадках, рекомендується періодичне дослідження складу периферичної крові і уважність щодо таких симптомів, як пропасниця і біль у горлі, особливо у перші місяці терапії або під час тривалого застосування препарату. При зниженні числа нейтрофілів нижче норми слід відмінити Анафраніл®.

Анестезія.

Перед проведенням загальної або місцевої анестезії слід попереджувати анестезіолога про те, що пацієнт приймає Анафраніл®.

Інші ефекти.

Гіпертермія як симптом злоякісного нейролептичного синдрому спостерігалася у кількох пацієнтів, які отримували разом з Анафранілом® супутню терапію нейролептичними препаратами.

Відміна препарату.

Слід уникати різкої відміни Анафранілу®, оскільки це може призвести до виникнення побічних реакцій. Якщо необхідно припинити терапію, дозу слід знижувати настільки швидко, наскільки це можливо, але завжди мати на увазі, що різка відміна терапії може призвести до виникнення побічних реакцій.

Вміст лактози та сахарози.

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, фруктози, з гострою лактозною недостатністю, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або недостатністю сахарози-ізомальтази не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Існують очевидні підтвердження ризику для плода людини, але цей ризик може бути переважений терапевтичною користю для вагітної. Оскільки відомі окремі повідомлення про можливий зв'язок між прийомом трициклічних антидепресантів і порушеннями розвитку плода, слід уникати застосування Анафранілу® в період вагітності, за винятком тих випадків, коли очікуваний ефект від лікування для вагітної безсумнівно перевищує потенційний ризик для плода.

У немовлят, матері які приймали трициклічні антидепресанти аж до народження дитини, виявлялися такі симптоми, як респіраторні порушення, млявість, коліки, підвищена дратівливість, гіпотонія або гіпертонія, тремтіння, судоми та епілептичні напади протягом перших кількох годин або днів після народження. Щоб уникнути розвитку цього синдрому, Анафраніл® слід відмінити поступово приблизно за 7 тижнів до очікуваних пологів за клінічними показаннями.

Оскільки активна речовина препарату проникає у грудне молоко, слід або припинити годування груддю, або поступово відмінити Анафраніл®.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнти, які приймають Анафраніл®, повинні бути попереджені про те, що у них можуть виникати нечіткість зору, запаморочення та інші порушення з боку ЦНС (див. розділ «Побічні реакції») і що у таких випадках їм слід відмовитися від керування автотранспортом, роботи з іншими механізмами, а також від занять іншими видами діяльності, що потребують підвищеної уваги. Пацієнти мають бути попереджені і проте, що ці ефекти можуть посилюватися на фоні прийому інших лікарських засобів та алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Гіпокаліємію необхідно пролікувати перед призначенням Анафранілу®.

Дозу препарату підбирають індивідуально, з урахуванням стану пацієнта. Тактика лікування полягає у досягненні оптимального ефекту на тлі застосування найменших доз препарату, а також в обережному їх збільшенні, особливо для пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) і підлітків, які більш чутливі до Анафранілу®, ніж пацієнти інших вікових груп.

Після проведення підтримуючої терапії слід притримуватися оптимальної дози. Пацієнтам з рецидивами депресії в анамнезі підтримуюча терапія може бути показана протягом тривалішого періоду часу, залежно від індивідуального ризику рецидиву. Тривалість та необхідність подальшої терапії слід періодично переглядати.

Для запобігання можливому подовженню інтервалу QT та появі серотонінергічної токсичності не слід перевищувати рекомендовані дози Анафранілу®. Будь-яке підвищення дози Анафранілу® вимагає обережності в разі супутнього застосування інших серотонінергічних лікарських засобів, що пролонгують інтервал QT.

Слід уникати різкої відміни терапії без будь-яких на те медичних підстав, оскільки це може призвести до виникнення побічних реакцій. Якщо Анафраніл® потрібно відмінити після довготривалої терапії, дозу слід знижувати поступово, а пацієнт повинен знаходитися під пильним контролем.

Депресія, обсессивно-компульсивні синдроми і фобії. Лікування розпочинають з призначення 1 таблетки, вкритої оболонкою, що містить 25 мг кломіпраміну, 2-3 рази на добу. Потім протягом 1-го тижня лікування дозу препарату поступово підвищують, наприклад на 25 мг через кожні кілька днів (залежно від переносимості), до досягнення добової дози, що становить 4–6 таблеток по 25 мг. У тяжких випадках добову дозу можна підвищити до максимальної, що дорівнює 250 мг.

Після того, як буде досягнуто чітко вираженого поліпшення, підбирають підтримуючу дозу препарату, що становить 2-4 таблетки по 25 мг.

Панічні розлади, агорафобія. Лікування розпочинають із застосування 10 мг кломіпраміну на добу. Потім, залежно від переносимості Анафранілу®, його дозу підвищують до досягнення бажаного ефекту.

Необхідна у цих випадках добова доза Анафранілу® значною мірою варіює у пацієнтів і знаходиться у діапазоні 25-100 мг. За необхідності її можна збільшити до 150 мг. Не рекомендується припиняти лікування протягом 6 місяців, підтримуючу дозу протягом цього періоду слід повільно знижувати.

Катаплексія, що супроводжує нарколепсію. Добова доза Анафранілу® дорівнює 25-75 мг.

Хронічні больові синдроми. Дозу Анафранілу® слід підбирати індивідуально, з урахуванням супутнього прийому анальгетичних засобів (а також з урахуванням можливості зменшення їх застосування).

Пацієнти літнього віку (від 65 років). Пацієнти літнього віку (від 65 років) загалом чутливіші до Анафранілу®, ніж пацієнти інших вікових груп. Отже, таким пацієнтам слід з обережністю підвищувати дозу Анафранілу®. Лікування розпочинають із призначення 10 мг на добу. Потім поступово, приблизно протягом 10 діб, добову дозу препарату підвищують до оптимального рівня, що становить 30-50 мг, і зберігають її на цьому рівні до закінчення лікування.

Діти.

Застосовують дітям від 6 років за показаннями (див. розділ «Показання»).

Обсесивно-компульсивні синдроми

Підлітки загалом чутливіші до Анафранілу® , ніж пацієнти інших вікових груп. Отже, таким пацієнтам слід з обережністю підвищувати дозу Анафранілу® . Клінічні дані щодо короткострокової терапії у підлітків та дітей віком від 10 років обмежені.

Початкова доза — 25 мг на добу зі збільшенням в індивідуальному порядку до 3 мг/кг або 100 мг протягом перших 2 тижнів. Дозу можна збільшити протягом наступних кількох тижнів до 3 мг/кг або 200 мг, в залежності від того, яка доза менша.

Нічний енурез (лише у дітей віком від 6 років та підлітків). Початкова доза Анафранілу® для дітей 6–8 років дорівнює 20-30 мг; для дітей 9–12 років – 1–2 таблетки по 25 мг; для дітей від 12 років — 1–3 таблетки по 25 мг. Застосування вищих доз показано тим пацієнтам, у яких відсутній клінічний ефект після 1-го тижня лікування. Зазвичай добову дозу препарату застосовують за один прийом після вечері, але у тих випадках, коли мимовільне сечовипускання відмічається у ранні нічні години, частину дози Анафранілу® застосовують раніше, о 16-й годині. Після досягнення бажаного ефекту лікування слід продовжити протягом 1-3 місяців, поступово знижуючи дозу Анафранілу® .

Діти.

Досвіду застосування Анафранілу® для лікування дітей віком до 6 років немає.

Застосовувати дітям за показаннями, зазначеними в розділі «Показання».

Передозування.

Симптоми, що розвиваються при передозуванні Анафранілу® , прийнятого внутрішньо, схожі на ті, що описані при передозуванні інших трициклічних антидепресантів. Головними ускладненнями є порушення з боку діяльності серця і неврологічні розлади. У дітей випадковий прийом препарату внутрішньо необхідно розцінювати як дуже серйозний випадок, який може мати летальний наслідок, незалежно від прийнятої дози.

Симптоми зазвичай виникають протягом 4 годин після прийому препарату і досягають максимальної вираженості через 24 години. Внаслідок повільного всмоктування (антихолінергічна дія препарату) тривалість періоду напіввиведення і гепатоентеральної рециркуляції активної речовини, тобто періоду можливих проявів передозування, досягає 4–6 днів.

У зв'язку з передозуванням таблеток Анафранілу® з уповільненим вивільненням повідомлялося про рідкісні випадки фармакобестоарів (згустків неперетравленої або незасвоєваної речовини) різної тяжкості, в тому числі з летальним наслідком. Фармакобестоар може бути рентгеноконтрастним, що означає неможливість виключення цього діагнозу на основі радіологічного підтвердження (рентгенологічно або КТ-скануванням). Утворення фармакобестоару може призвести до повільного, але безперервного вивільнення і абсорбції кломіпраміну, що може призвести до ускладнень у разі передозування, не виключаючи смерть через години після прийому препарату і початкового лікування за допомогою промивання шлунка та активованого вугілля. Оскільки промивання шлунка може бути неефективним і навіть може спровокувати ще більше підвищення системних рівнів препарату, у особливим чином відібраній популяції пацієнтів слід розглянути доцільність фізичного видалення безоару ендоскопічними або хірургічними методами. Внаслідок рідкості випадків такого роду клінічні дані щодо оптимального лікування, з урахуванням як симптомів та стану пацієнта, так і рівня діючої речовини та розміру і розташування фармакобестоару, недостатні.

Прояви передозування:

З боку центральної нервової системи: сонливість, ступор, кома, атаксія, занепокоєння, збудження, посилення рефлексів, ригідність м'язів, хореоатетодні рухи, судоми. Крім того, можуть спостерігатися симптоми, пов'язані із серотоніновим синдромом (наприклад гіперпірексія, міоклонус, делірій та кома).

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, подовження інтервалу QT та аритмії з двонаправленою шлуночковою тахікардією, порушення внутрішньосерцевої провідності, шок, серцева недостатність; дуже рідко – зупинка серця.

Крім того, можливі пригнічення дихання, депресія, ціаноз, блювання, пропасниця, мідріаз, підвищення потовиділення, олігурія або анурія.

Лікування. Специфічного антидоту не існує. Лікування переважно симптоматичне і підтримуюче.

При підозрі на передозування Анафранілу®, особливо у дітей, пацієнта слід госпіталізувати і уважно спостерігати за ним протягом 72 годин.

Як лікування інтоксикації високими дозами таблеток трициклічних антидепресантів із стандартним вивільненням рекомендована первинна дезактивація активованим вугіллям або промивання шлунка протягом однієї години після прийому. З огляду на підвищений ризик судом активоване вугілля має переваги над промиванням шлунку. Пацієнтам з важкою інтоксикацією або частковою втратою захисних рефлексів повинні спочатку провести інтубацію трахеї за допомогою трубки. Повторне пероральне застосування активованого вугілля може бути ефективним для прискореного виведення (вторинної дезактивації) деяких трициклічних антидепресантів. Гемодіаліз не є ефективним методом вторинної дезактивації.

Пацієнтам з гіпотензією та / або шлуночкової аритмією з розширенням комплексу QRS на ЕКГ (> 100 мсек) показане застосування розчину бікарбонату натрію (1 ммоль / кг) у вигляді болюсної ін'єкції або короткої інфузії (5 хв). Процедура може бути повторена до підвищення артеріального тиску та нормалізації ЕКГ, але тільки до максимального рН артеріальної крові – 7,55. Може бути необхідним внутрішньовенне введення лідокаїну. Пацієнтам з брадіаритмією показане тимчасове встановлення водія ритму. При двоспрямованій шлуночкової тахікардії рекомендована внутрішньовенна ін'єкція в разовій дозі 0,5-1,5 г магнію сульфату.

Пацієнтам з судомами – внутрішньовенне введення бензодіазепінів.

Хворим з комою і/або дихальною недостатністю – інтубація і штучне дихання.

Гіпервентиляцію можна використати для підвищення рН артеріальної крові тільки тоді, коли супутньо не застосовуються бікарбонати (ризик важкого алкалозу).

Через вплив на серце піридостигмін і фізостигмін протипоказані при лікуванні периферійних та центральних антихолінергічних симптомів.

Побічні реакції.

Небажані явища, що виникають, як правило, є слабовираженими і транзиторними, зникають у ході продовження лікування або після зниження дози Анафранілу®. Вони не завжди пов'язані з рівнем активної речовини препарату у плазмі крові або з його дозою. Деякі небажані явища, такі як загальна слабкість, порушення сну, хвилювання, відчуття тривоги, запор, сухість у роті, часто буває важко відрізнити від проявів депресії.

У разі розвитку серйозних побічних реакцій з боку нервової системи або психічного статусу Анафраніл® слід відмінити.

Пацієнти літнього віку особливо чутливі до змін з боку нервової, серцево-судинної системи, психічної сфери, а також до антихолінергічної дії Анафранілу®. Метаболізм і виведення лікарських засобів у цьому віці можуть уповільнюватися, що призводить до підвищення концентрацій препаратів у плазмі крові навіть при застосуванні середніх терапевтичних доз.

Частота виникнення побічних реакцій оцінюється таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 01/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), включаючи поодинокі випадки.

Психічні розлади:

дуже часто – запаморочення, транзиторна втомлюваність, занепокоєння, підвищення апетиту;

часто – розгубленість, дезорієнтація, галюцинації (особливо у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із хворобою Паркінсона), відчуття тривоги, збудження, порушення сну, маніакальний стан,

гіпоманіакальний стан, агресивність, порушення пам'яті, деперсоналізація, посилення депресії,

порушення концентрації уваги, безсоння, нічні кошмари;

нечасто – активація симптомів психозу.

З боку нервової системи:

дуже часто – запаморочення, тремор, головний біль, міоклонус;

часто – делірій, порушення мовлення, парестезії, м'язова слабкість, підвищення тону м'язів; нечасто – судоми, атаксія;

дуже рідко – зміни на електроенцефалограмі, гіперпірексія, екстрапірамідні симптоми (включаючи дискінезію), медикаментозна гарячка, нейролептичний злоякісний синдром.

З боку серця:

часто – синусова тахікардія, відчуття серцебиття, клінічно незначущі зміни на ЕКГ (наприклад інтервалу ST або зубця T) у пацієнтів, які не мають захворювань серця;

нечасто — аритмії, підвищення артеріального тиску;

дуже рідко – порушення внутрішньосерцевої провідності (наприклад розширення комплексу QRS, збільшення інтервалу QT, зміни інтервалу PQ, блокада ніжок пучка Гіса), двонаправлена шлуночкова тахікардія, особливо у пацієнтів із гіпокаліємією.

З боку судинної системи:

часто – ортостатична гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту:

дуже часто – сухість у роті, запор;

часто – нудота;

нечасто – блювання, дискомфорт у животі, діарея, зниження апетиту, втрата апетиту, дисгевзія.

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення рівня трансаміназ у крові;

дуже рідко – гепатит із жовтяницею чи без неї.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – алергічні дерматити (висипання, кропив'янка), фотосенсибілізація, свербіж;

дуже рідко – місцеві реакції після внутрішньовенних ін'єкцій (тромбофлебіт, лімфангіт, відчуття жару та алергічні шкірні реакції), набряки (місцеві або загальні), випадіння волосся.

З боку нирок та сечовидільної системи:

дуже рідко – затримка сечі та затримка рідини в організмі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

часто — порушення лібідо і потенції, еректильна дисфункція;

нечасто — галакторея, збільшення грудних залоз.

З боку ендокринної системи:

дуже часто – сухість у роті, підвищена пітливість, порушення сечовиділення;

часто – припливи, мідріаз;

дуже рідко - синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування:

дуже часто: збільшення маси тіла.

З боку імунної системи:

дуже рідко – алергічний альвеоліт (пневмоніт) з еозинофілією або без неї, системні анафілактичні /анафілактоїдні реакції, включаючи артеріальну гіпотензію.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

дуже рідко – лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, пурпура.

З боку органів зору:

дуже часто – порушення акомодатії, нечіткість зору;

дуже рідко — глаукома

З боку органів слуху та лабіринту:

часто – дзвін у вухах.

Інші. Після раптової відміни або швидкого зниження дози Анафранілу® іноді виникають такі симптоми:

нудота, блювання, біль у животі, діарея, безсоння, головний біль, дратівливість, відчуття тривоги.

Побічні явища, визначені на підставі спонтанних повідомлень у ході постмаркетингового спостереження

Оскільки розмір охопленої популяції невідомий, частоту виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо.

Порушення з боку нервової системи:

серотоніновий синдром, екстрапірамідні симптоми (у тому числі акатізія і пізня дискінезія).

Порушення з боку м'язово-скелетної системи:

рабдоміоліз (як ускладнення злоякісного нейролептичного синдрому).

Дослідження:

гіперпролактинемія.

Епідеміологічні дослідження, проведені головним чином за участю пацієнтів віком ≥ 50 років, свідчили про підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, що одержують SSRI та трициклічні антидепресанти.

Механізм, що зумовлює даний ризик, невідомий.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Захищати від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма С.п.А. / Novartis Farma S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Провінчіале Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунціата, (провінції Неаполь), Італія /
Via Provinciale Schito 131, 80058 TorreAnnunziata (NA), Italy.