

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20040054/55

Разрешение № 9800-1, от 06. 2010

Одобрение №/.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANAFRANIL® 10 mg coated tablets / АНАФРАНИЛ® 10 mg обвити таблетки
 ANAFRANIL® 25 mg coated tablets / АНАФРАНИЛ® 25 mg обвити таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарственото вещество е 3-хлоро-5-[3-(диметиламино)-пропил]10,11-дихидро-5 Н-дибенз[b,f]азепин хидрохлорид (clomipramine hydrochloride).

Всяка обвита таблетка съдържа 10 mg или 25 mg кломипрамин хидрохлорид (clomipramine hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки от 10 mg

Обвити таблетки от 25 mg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания****Възрастни**

Лечение на депресивни състояния с разнообразна етиология и симптоматика, като напр.:

- депресивен епизод - лек, умерено тежък и тежък, с и без психотични симптоми; при рекурентни депресии или биполярно афективно разстройство;
- депресия при шизофрения и шизоафективно разстройство.

Обсесивно-компулсивно разстройство, фобии и паническо разстройство. Катаплексия, свързана с нарколепсия.

Деца и подрастваци

При деца и подрастваци няма достатъчно доказателства за безопасността и ефикасността на ANAFRANIL при лечение на депресивни състояния, фобии и катаплексия, свързана с нарколепсия. Поради тази причина не се препоръчва употребата на ANAFRANIL при деца и подрастваци (0-17 годишна възраст) при тези индикации (виж точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

4.2 Дозировка и начин на приложение

В случай на хипокалиемия, тя трябва да се коригира, преди да се започне лечението с ANAFRANIL (виж точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). Дозировката и начинът на приложение трябва да бъдат адаптирани според състоянието на отделния пациент. Целта е да се постигне оптимален ефект с възможно най-ниски дозировки, които при необходимост внимателно да се повишават, особено при пациенти в напреднала възраст или при подрастваци, които най-често показват по-силен терапевтичен отговор към ANAFRANIL, в сравнение с пациентите в междинните възрастови групи.

Като предпазна мярка срещу възможно удължаване на QTc интервала и серотонинергична токсичност, се препоръчва придържане към препоръчаните дози ANAFRANIL като всяко увеличение на дозата е необходимо да се извършва при повишено внимание, ако се прилагат едновременно лекарства, които удължават QT интервала или други серотонинергични лекарства (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).



Депресия, обесивно-компулсивно разстройство и фобии

Терапията започва с 1 обвита таблетка от 25 mg, 2-3 пъти дневно. Дозировката се повишава постепенно, напр. с 25 mg през няколко дни (в зависимост от поносимостта към лекарствения продукт) до 4-6 обвити таблетки от 25 mg дневно в края на първата седмица от лечението. При тежки случаи дозировката може да бъде повишена до максимум 250 mg дневно. При настъпване на изразено подобрене, дозировката може да се адаптира до поддържащо ниво от 2-4 обвити таблетки от 25 mg.

Панически разстройства и агорафобия

Терапията започва с 1 обвита таблетка от 10 mg дневно. Според поносимостта към лекарствения продукт дозировката може да се повиши до постигане на необходимия ефект. Дневната дозировка се различава за отделните пациенти и варира в диапазона между 25 и 100 mg. При необходимост дозировката може да бъде повишена до 150 mg дневно. Препоръчва се лечението да не се преустановява минимум 6 месеца, като през този период поддържащата дозировка постепенно се намалява.

Катаплексия, придружаваща нарколепсия

Дневна доза 25-75 mg.

Пациенти в напреднала възраст

Терапията започва с 10 mg дневно. Постепенно дозата се повишава до оптимално ниво от 30-50 mg дневно, което трябва да бъде достигнато за около 10 дни и след това да бъде поддържано до преустановяване на лечението.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към кломипрамин или някое от помощните вещества, или кръстосана чувствителност към трициклични антидепресанти от дибензазепиновата група. ANAFRANIL не трябва да се прилага нито в комбинация, нито в рамките на 14 дни преди или след лечение с MAO-инхибитор (вж. точка 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). Противопоказано е и успоредното лечение със селективни, обратими MAO-A инхибитори като моклобемид. Пресен инфаркт на миокарда. Вроден синдром на удължен QT-интервал.

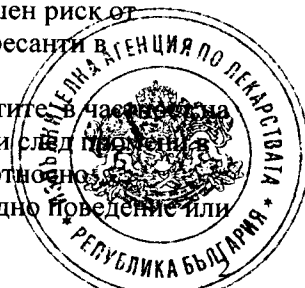
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период. Други психични заболявания при които Anafranil се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите в часовете на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след първите дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупреждени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или



мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Трябва да се вземе предвид възможността за промяна на дозировката, включително възможността за прекратяване на лечението, при пациенти, при които промените са тежки, внезапни в началото или не са били част от настоящите симптоми (виж също Преустановяване на терапията в точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

ANAFRANIL трябва да бъде предписан в най-малкото възможно количество таблетки с цел да се избегне предозиране и злоупотреба. Съществуват данни, че приложението на ANAFRANIL се свързва с по-малко смъртни случаи вследствие предозиране, в сравнение с други антидепресанти.

Деца и подрастващи (0-17 годишна възраст)

ANAFRANIL не трябва да се използва за лечение на депресивни състояния, фобии и катаплексия, свързана с нарколепсия при деца под 18 годишна възраст (виж точка 4.1 Терапевтични показания). Антидепресантите повишават риска от суицидно поведение (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (основно агресия, опозиционно поведение и гняв), които са наблюдавани по-често в клиничните проучвания при деца, подрастващи и млади хора под 25 години, лекувани с антидепресанти спрямо тези, лекувани с плацебо. Ако въпреки това, на база клиничните нужди се вземе решение за провеждане на лечение, пациентът трябва внимателно да бъде наблюдаван за поява на суицидни симптоми. Освен това, дългосрочните данни за безопасността при деца и подрастващи по отношение на растежа, съзряването и когнитивно-поведенческото развитие са недостатъчни.

Семействата и грижещите се за педиатрични и възрастни пациенти, лекувани с антидепресанти както поради психиатрични, така и поради не-психиатрични показания, трябва да бъдат нащрек относно необходимостта от наблюдение на пациентите за поява на психиатрични симптоми (виж точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции) и суицидалитет и да съобщят незабавно появата на такива симптоми на здравните специалисти.

Други психиатрични ефекти

Много пациенти с паническо разстройство изпитват по-изразени симптоми на тревожност в началото на терапията с ANAFRANIL (виж точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Това парадоксално начално повишаване на тревожността е най-изразено през първите няколко дни от лечението и в повечето случаи отзвучава в рамките на две седмици.

При пациенти с шизофрения, приемащи трициклични антидепресанти понякога е наблюдавано активиране на психозата.

Съобщава се и за хипоманийни или манийни епизоди по време на депресивната фаза при пациенти с биполярни афективни разстройства, които приемат трициклични антидепресанти.

При подобни случаи може да се наложи да се редуцира дозировката на ANAFRANIL или да се преустанови напълно приложението му и да се приложи антипсихотичен лекарствен продукт.

След отзвучаване на подобни епизоди при необходимост може да се започне отново лечение с ниски дозировки ANAFRANIL.

При пациенти с предиспозиция и при пациентите в напреднала възраст, трицикличните антидепресанти може да провокират фармакогенни психози (делир), особено през нощта. Тези прояви изчезват в рамките на няколко дни, след преустановяване на терапията с лекарството.

Сърдечносъдови нарушения

ANAFRANIL трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечносъдови заболявания и особено при пациенти със сърдечносъдова недостатъчност, проводни нарушения (напр. атриовентрикуларен блок I до III ст.) или аритмии. При тези пациенти и при пациенти в напреднала възраст се препоръчва мониториране на сърдечната функция и ЕКГ.

Съществува риск от удължаване на QTc-интервала и torsades de pointes, особено при супра-

терапевтични дози или супра-терапевтични плазмени концентрации на кломипрамин, което се

проявява в случаите на едновременно лечение със селективни инхибитори на обратния захват на

серотонин (SSRIs) и инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин (SNARIs).

Поради тази причина трябва да се избягва едновременно приложение на лекарства, които могат да

причинят натрупване на кломипрамин. Също така трябва да се избягва и едновременно приложение на

лекарства, които удължават QTc-интервала (виж точка 4.2. Дозировка и начин на приложение).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Установено е, че хипокалиемията е рисков фактор за



удължаването на QTc- интервала и torsades de pointes. Следователно, хипокалиемията трябва да се коригира преди започване на лечението с ANAFRANIL (виж точка 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Препоръчва се контрол на кръвното налягане преди започване на лечение с ANAFRANIL, поради възможността при пациенти с ортостатична хипотония или лабилно кръвообращение да настъпи понижаване на кръвното налягане.

Серотонинов синдром

Поради риск от серотонинергична токсичност, е желателно да се следват препоръчаните дози. Възможно е да възникне серотонинов синдром със симптоми като: хиперпирексия, миоклонус, тревожност, припадъци, делириум и кома, когато кломипрамин се прилага едновременно със серотонинергични лекарства като SSRIs, SNaRIs, трициклични антидепресанти или литий (виж точка 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). Преди и след терапия с флуоксетин се препоръчва период от 2-3 седмици за пълното му елиминиране от организма.

Гърчове

Трицикличните антидепресанти намаляват гърчовия праг и затова ANAFRANIL трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти с епилепсия и с други предразполагащи фактори - напр. мозъчни увреждания с разнообразна етиология, едновременно приложение на невролептици или антиконвулсанти (напр. бензодиазепини), алкохолна абстиненция. Вероятно появата на гърчове е дозозависима и затова се препоръчва да не се надвишава препоръчаната обща дневна доза.

Подобно на всички трициклични антидепресанти, по време на електроконвулсивна терапия, ANAFRANIL трябва да се прилага само под внимателен медицински контрол.

Антихолинергични ефекти

Поради антихолинергичните свойства на ANAFRANIL, той трябва да се прилага внимателно и при пациенти с анамнеза за повишено вътреочно налягане, закритоъгълна глаукома и пациенти със задръжка на урина (напр. при заболявания на простатата).

При пациенти с контактни лещи може да се увреди корнеалния епител в резултат на намалената секреция на слъзните жлези и натрупването на мукоидни секрети, дължащи се на антихолинергичните свойства на трицикличните антидепресанти.

Специални групи пациенти

Повишено внимание е необходимо при приложение на трициклични антидепресанти при пациенти с тежко чернодробно заболяване и тумори на надбъбречната медула (напр. феохромоцитом, невробластом). При подобни пациенти тези медикаменти може да провокират хипертонични кризи.

Поради възможността за възникване на кардиотоксичност е необходимо повишено внимание при пациенти с хипертиреозидизъм или при пациенти, приемащи тиреоидни препарати

При пациенти с чернодробно заболяване се препоръчва периодично мониториране на чернодробните ензими.

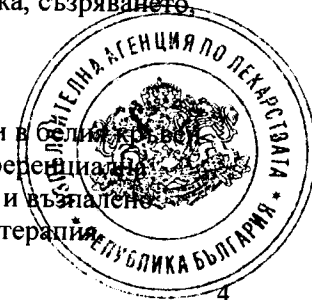
Повишено внимание е необходимо при пациенти с хроничен запек. Трицикличните антидепресанти може да причинят паралитичен илеус, особено при пациенти в напреднала възраст или такива, приковани продължително време на легло.

Съобщава се за повишена честота на зъбния кариес при дългосрочно лечение с трициклични антидепресанти и за това при продължително лечение се препоръчват редовни прегледи при зъболекар.

Няма данни за продължителна безопасност при деца и юноши, свързани с растежа, съзряването, когнитивното и поведенческото развитие.

Бял кръвен ред

Независимо че съществуват данни само за няколко изолирани случая на промени в белите кръвни клетки при лечение с ANAFRANIL, необходимо е периодично да се проследява диференциална кръвна картина и да се следи за признаци на инфекция, като висока температура и възпалено гърло, особено през първите няколко месеца от лечението и при продължителна терапия.



Анестезия

Преди обща или местна анестезия анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът приема ANAFRANIL (виж точка 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Прекратяване на терапията

Внезапното преустановяване на терапията трябва да се избягва, поради възможността от поява на нежелани реакции. Ако решението да се прекрати терапията е било взето, приемът на лекарството трябва да бъде преустановен при първа възможност, но със знанието, че рязкото прекъсване води до някои симптоми (виж точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции за описание на риска от прекратяване на терапията с ANAFRANIL).

Лактоза и захароза

ANAFRANIL обвити таблетки съдържат лактоза и захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, непоносимост към фруктоза, тежък лактазен дефицит, изомалтоза-захаразен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат ANAFRANIL обвити таблетки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие **Взаимодействия на фармакодинамично ниво**

Блокери на адренергичните неврони

ANAFRANIL може да намали или дори да неутрализира антихипертензивните ефекти на гванетидин, бетанидин, резерпин, клонидин и алфа-метилдопа. При необходимост от едновременно антихипертензивно лечение, трябва да прилагат антихипертензивни медикаменти от други класове (напр. диуретици, вазодилататори или бета-блокери).

Антихолинергични агенти

Трицикличните антидепресанти може да потенцират ефектите на тези медикаменти (напр. фенотиазини, антипаркинсонови средства, антихистамини, атропин, бипериден) върху очите, ЦНС, червата и пикочния мехур.

Депресанти на ЦНС

Трицикличните антидепресанти може да потенцират ефекта на алкохола и на други вещества, потискащи ЦНС (напр. барбитурати, бензодиазепини или общи анестетици).

Диуретици

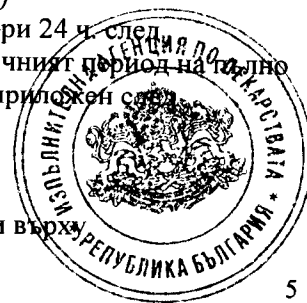
Съпътстващото лечение на ANAFRANIL с диуретици може да доведе до хипокалиемия, която повишава риска от удължаване на QTc-интервала и torsades de pointes, и поради тази причина хипокалиемията трябва да бъде лекувана преди приложението на ANAFRANIL. (виж точка 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

MAO-инхибитори

Да не се прилага ANAFRANIL в продължителност на поне 2 седмици след прекратяване на лечение с MAO-инхибитори (съществува риск за настъпване на тежки нежелани реакции като хипертонична криза, хиперпирексия и характерните за серотониновия синдром симптоми напр. миоклонус, възбудни гърчове, делир и кома). Същото се отнася и за приложението на MAO-инхибитор след лечение с ANAFRANIL. И в двата случая започването на терапия с ANAFRANIL или MAO-инхибитор трябва да става с малки дозировки, с постепенно повишение и внимателно мониториране на ефектите от лечението (виж точка 4.3. Противопоказания)
Съществуват данни, предполагащи, че ANAFRANIL може да се прилага дори 24 ч. след приложението на обратим MAO-A-инхибитор като моклобемид, но двуседмичният период на пълно елиминиране от организма трябва да се спазва, ако MAO-A-инхибиторът е приложен с ANAFRANIL.

Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI)

Едновременното приложение на SSRI може да предизвика адитивни ефекти върху



серотонинергичната система.

Серотонинергични агенти

Възможно е да възникне серотонинов синдром, когато кломипрамин се прилага едновременно със серотонинергични лекарства като селективни инхибитори на обратния захват на серотонин и инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин, трициклични антидепресанти или литий (виж точка 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). За флуоксетин се препоръчва период от две до три седмици за пълно елиминиране от организма и чак след това инициране на терапия.

Симпатикомиметици

ANAFRANIL може да потенцира сърдечносъдовите ефекти на адреналин, норадреналин, изопреналин, ефедрин и фенилефрин (напр. местни анестетици).

Взаимодействия на фармакокинетично ниво

ANAFRANIL (кломипрамин) се елиминира главно чрез метаболизъм. Главният метаболитен път е деметилиране до получаване на активен метаболит: N-дезметилциклопрамин, последван от хидроксилране и по-нататъшно конюгиране на N-дезметилциклопрамин и началния лекарствен продукт. Няколко изоензима от фамилията цитохром P450 участват в деметилирането, главно CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2.

Елиминирането на активите метаболити става чрез хидроксилране и се катализира от CYP2D6. Едновременно приложение с инхибитори на CYP2D6 може да доведе до нарастване на концентрацията на активните метаболити, до три пъти при пациенти с фенотип на бързи метаболитатори на дебризохин/спартелин, които се проявяват като бавни метаболитатори в този случай. Едновременното прилагане с инхибитори на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 се очаква да повиши концентрациите на кломипрамин и да намали концентрациите на N-дезметилциклопрамин, като по този начин не е задължително да се засегне общата фармакология. MAO-инхибиторите, които също са потентни CYP2D6 инхибитори *in vivo*, като моклобемид са противопоказани за едновременна употреба с кломипрамин. (виж точка 4.3 Противопоказания) Антиаритмичните лекарства, като хинидин и пропafenон, които са потентни инхибитори на CYP2D6, не бива да се прилагат в комбинация трициклични антидепресанти.

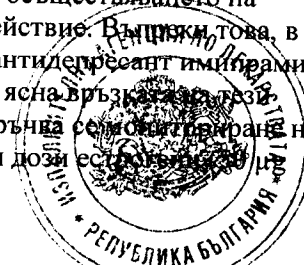
Инхибиторите на обратния захват на серотонин, които са CYP2D6 инхибитори, като флуоксетин, пароксетин, сертралин, и други вкл. CYP1A2 и CYP2C19 инхибитори (напр. флувоксамин), също може да повишат плазмените концентрации на кломипрамин, със съответните нежелани реакции. Серумните нива на кломипрамин в steady-state нарастват приблизително 4 пъти при едновременно прилагане на флувоксамин (N-дезметилциклопрамин намалява приблизително 2 пъти) виж точка 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Едновременно прилагане с невroleптици (напр. фенотиазини) може да доведе до повишение на плазмените нива на трициклични антидепресанти, понижан гърчов праг и гърчове. Комбинацията с тиоридазин може да предизвика тежки сърдечни аритмии.

Орални антимикотични продукти, тербинафин. Едновременно прилагане с тербинафин, който е силен инхибитор на CYP2D6, може да доведе до повишена експозиция и акумулиране на кломипрамин и неговия N-деметилиран метаболит. Следователно, може да се наложи коригиране на дозата при едновременно прилагане с тербинафин.

Едновременно прилагане с хистамин (H₂)-рецепторния антагонист циметидин (инхибитор на няколко P450 изоензима, в това число CYP2D6 и CYP3A4), може да повиши плазмените концентрации на трициклични антидепресанти, чиято доза е необходимо да се намали.

Не е установено взаимодействие между хронично употребяваните перорални контрацептиви (15 или 30 µg дневно етинил естрадиол) и ANAFRANIL (25 mg дневно). Не е известна инхибираща активност на естрогените спрямо CYP2D6, главният ензим, ангажиран в осъществяването на клирънс на кломипрамин, и поради тази причина не се очаква взаимодействие. Въпреки това, в редки случаи при високи дози естроген (50 µg дневно) и трицикличния антидепресант имипрамин се съобщава за повишен терапевтичен отговор и нежелани реакции, не е ясна връзката между тези случаи с кломипрамин и естрогени в по-ниски дозови интервали. Препоръчва се мониториране на терапевтичния отговор на трицикличните антидепресанти при по-високи дози естроген (50 µg дневно); може да е необходимо адаптиране на дозата.



Метилфенидат (напр. Ritaline) също може да повиши концентрациите на трицикличните антидепресанти като потенциално инхибира метаболизма им и може да се наложи понижение на дозите на трицикличния антидепресант.

Някои трициклични антидепресанти може да потенцират антикоагулантния ефект на кумариновите лекарства, като варфарин и по този начин да инхибират метаболизма им (CYP2C9). Няма данни за способността на кломипрамин да инхибира метаболизма на антикоагулантите като варфарин, все пак се препоръчва мониторинг на плазмения протромбин за този клас лекарства. Едновременното приложение с лекарства индуктори на цитохром P450 особено на CYP3A4, CYP2C19 и/или CYP1A2 може да ускорят метаболизма и понижат ефикасността на ANAFRANIL. Индукторите на CYP3A и CYP2C, като рифампицин или антиконвулсанти (напр. барбитурати, акрбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), може да понижат концентрациите на кломипрамин. Индуктори на CYP1A2 (напр. никотин/компоненти на цигарения дим) понижават плазмените концентрации на трицикличните антидепресанти. При тютюнопушещите пациенти плазмените концентрации на кломипрамин в steady-state за 2 пъти по-ниски в сравнение с непушачи (няма промяна в N-дезметилциклопрамин). Кломипрамин е също така *in vitro* ($K_j=2.2 \mu\text{M}$) и *in vivo* инхибитор на активността на CYP2D6 (окисление на спартеин) и поради тази причина може да повиши концентрациите на едновременно прилаганите агенти, чийто клирънс се осъществява чрез CYP2D6 при бързите метаболитатори.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Опитът от приложението на ANAFRANIL по време на бременност е ограничен. Съществуват изолирани съобщения за възможна връзка между приложението на трициклични антидепресанти и неблагоприятни ефекти върху плода (нарушения в развитието) и затова приложението ANAFRANIL по време на бременност следва да се избягва, освен ако очакваният ефект от терапията оправдава потенциалния риск за плода.

Новородени от майки, приемали трициклични антидепресанти до момента на раждането проявяват симптоми на отнемане като диспнея, летаргичност, колики, раздразнителност, хипотония или хипертония, тремор или конвулсии по време на първите няколко часа или дни от живота си. За да се избегнат подобни прояви дозировката на ANAFRANIL постепенно трябва да се намали и окончателно да се спре най-малко 7 седмици преди изчисления термин на бременността.

Кърмене

Поради преминаване на лекарственото вещество в кърмата, при кърмене ANAFRANIL трябва постепенно да се спре или кърменето да бъде преустановено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, приемащи ANAFRANIL, трябва да бъдат предупредени, че може да изпитат ефекти като замъгляване на зрението, сънливост и други симптоми от страна на ЦНС (вж. точка 4.8. "Нежелани лекарствени реакции") и в тези случаи те не трябва да шофират, да работят с машини или да извършват дейности, налагащи повишена концентрация на вниманието.

Пациентите също така трябва да бъдат предупредени, че алкохолът или други лекарства може да потенцират тези ефекти (вж. точка 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти обикновено са леки и преходни и отзвучават при продължително лечение или при редукция на дозата. Те не винаги корелират с плазмените нива на лекарствения продукт или с дозата му. Често е трудно да се отграничат някои от нежеланите ефекти от симптомите на депресия - напр. умора, нарушения в съня, възбуда, тревожност, констипация и сухота в устата. При настъпване на тежки неврологични или психиатрични нежелани реакции, лечението ANAFRANIL трябва да се преустанови.

Пациентите в напреднала възраст са особено чувствителни към антихолинергичните неврологичните, психиатричните и сърдечносъдовите ефекти. Способността им да метаболитират и елиминират лекарства може да е понижена и това да доведе до риск от повишаване на



плазмените нива при терапевтични дози.

Нежеланите реакции са групирани в зависимост от честотата, първо най-честите, използвайки следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); много редки ($<1/10\ 000$); включително изолираните доклади.

4.8.1. Централна нервна система

Психични нарушения

Много чести: сънливост, умора, неспокойствие, повишен апетит.

Чести: обърканост, дезориентация, халюцинации (особено при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с болест на Паркинсон), тревожни състояния, възбуда, нарушения на съня, мания, хипомания, агресивност, паметови нарушения, деперсонализация, влошаване на депресията, нарушена концентрация, безсъние, кошмари, прозяване.

Нечести: активиране на психотичната симптоматика.

С неизвестна честота: суицидна идеация и суицидно поведение¹

Нарушения на нервната система

Много чести: световъртеж, тремор, главоболие, миоклонус.

Чести: делириум, говорни нарушения, парестезии, мускулна слабост, мускулен хипертонус.

Нечести: конвулсии, атаксия.

Много редки: Промени в ЕЕГ, хиперпирексия, невролептичен малигнен синдром

Антихолинергични ефекти

Много чести: сухота в устата, изпотяване, запек, нарушения на зрителната акомодация, замъглено зрение, микционни нарушения.

Чести: топли вълни, мидриаза.

Много редки: глаукома, задържане на урина.

¹Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с кломипрамин или скоро след спиране на лечението (виж точка 4.4).

4.8.2. Сърдечносъдови нарушения

Чести: синусова тахикардия, палпитации, ортостатична хипотония, ЕКГ промени без клинично значение (напр. в ST и T) при пациенти с нормален сърдечен статус.

Нечести: аритмии, повишаване на кръвното налягане.

Много редки: проводни нарушения (напр. разширяване на QRS комплекса, удължен QT интервал, изменения в PQ, блок в клоновете на снопа на Хис, torsades de pointes, особено при пациенти с хипокалиемия).

4.8.3. Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: повръщане, абдоминални нарушения, диария, анорексия.

4.8.4. Хепато-билиарни нарушения

Чести: повишение на чернодробните трансминази.

Много редки: Хепатит със или без жълтеница.

4.8.5. Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: алергични кожни реакции (обриви, уртикария), фоточувствителност, пруритус. Много редки: оток (локален или генерализиран), косопад.

4.8.6. Нарушения на ендокринната система

Много чести: наддаване на тегло, нарушения в либидото и потентността.

Чести: галакторея, уголемяване на гърдите.

Много редки: нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

4.8.7. Нарушения на имунната система

Много редки: алергичен алвеолит (пневмонит) с или без еозинофилия, системни анафилактични/анафилactoидни реакции, вкл. хипотония.



4.8.8. Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, еозинофилия, пурпура.

4.8.9. Сетивни органи

Чести: нарушения във вкуса, тинитус.

4.8.10. Симптоми на отнемане

Понякога след рязко преустановяване на терапията или след редуция на дозата може да се появят: гадене, повръщане, абдоминални болки, диария, инсомния, главоболие, нервност и тревожност (виж точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

4.9 Предозиране

Признаците и симптомите на предозиране с ANAFRANIL са подобни на тези, съобщавани при други трициклични антидепресанти. Основните усложнения са сърдечни и неврологични нарушения.

При деца случайното поглъщане на всяко количество от лекарствения продукт трябва да се счита за много сериозен инцидент с потенциален фатален изход.

Признаци и симптоми

В повечето случаи симптомите на предозиране се появяват в рамките на 4 ч. след поглъщането и достигат максималната си тежест след 24 ч. Поради забавена абсорбция на лекарствения продукт (антихолинергичен ефект), дълъг полуживот и ентерохепатален цикъл, пациентът е изложен на риск в продължение на 4 - 6 дни.

Може да се наблюдават следните признаци и симптоми:

Централна нервна система

Сънливост, ступор, кома, атаксия, неспокойствие, възбуда, хиперрефлексия, мускулна ригидност и хореоатетични движения, гърчове. Също така е възможно да се наблюдават и симптоми, характерни за серотонинов синдром (напр. хиперпирексия, миоклонус, делириум и кома).

Сърдечносъдова система

Хипотония, тахикардия, аритмии, удължаване на QT интервала и аритмии, включително torsades de pointes, проводни нарушения, шок, сърдечна недостатъчност; в много редки случаи - сърдечен арест.

Може да се появят и респираторна диспнея, цианоза, повръщане, висока температура, мидриаза, изпотяване и олигурия или анурия.

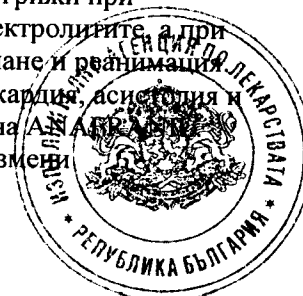
Лечение

Липсва специфичен антидот и като цяло лечението е симптоматично и поддържащо.

При съмнения за предозиране на ANAFRANIL (особено деца), пациентът трябва да бъде хоспитализиран и наблюдаван постоянно в продължение на поне 72 ч.

Ако пациентът е в съзнание, възможно най-бързо направете стомашен лаваж или предизвикайте повръщане. Ако пациентът не е в съзнание, осигурете дихателен път чрез ендотрахеална тръба с маншет преди да започнете лаваж и не предизвиквайте повръщане. Поради антихолинергичния ефект на лекарствения продукт, изпразването на стомаха може да се забави и затова гореизброените мерки се препоръчват в рамките на първите 12 ч. или дори по-късно след предозирането. Прилагането на активен въглен може да спомогне за редуциране на абсорбцията на лекарството.

Лечението на симптомите се основава на съвременните методи за интензивни грижи при постоянно мониториране на сърдечната функция, кръвногазовият анализ и електролитите, а при необходимост - спешни мерки като антиконвулсивна терапия, изкуствено дишане и рехимация. Поради наличието на данни, че физостигминът може да причини тежка брадикардия, асистолия и припадъци, приложението му не се препоръчва при случаи на свръхдозироване на ANAFRANIL. Хемодиализата и перитонеалната диализа са неефективни поради ниските плазмени концентрации на кломипрамин.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Трицикличен антидепресант. Инхибитор на обратния транспорт на норадреналина и в по-голяма степен на обратния транспорт на серотонина (неселективен инхибитор на обратния транспорт на моноамини), АТС код: N06A A04.

Механизъм на действие

Предполага се, че терапевтичната активност на ANAFRANIL се базира на способността му да инхибира обратния невронален транспорт на норадреналина и серотонина, освободени в синаптичната цепка, като инхибирането на обратния транспорт на серотонина е по-важното от тези действия.

В допълнение ANAFRANIL притежава и широк спектър на фармакологични действия, който включва $\alpha 1$ -адренолитични, антихолинергични, антихистаминови и антисеротонинергични (блокиращи серотониновите рецептори) свойства.

Фармакодинамични ефекти

ANAFRANIL въздейства върху депресивния синдром като цяло, особено върху типичните му характеристики - психомоторната ретардация, потиснатото настроение и тревожността.

Клиничното повлияване обикновено се наблюдава след 2 - 3 седмично лечение.

ANAFRANIL притежава и специфичен ефект върху obsесивно-компулсивното разстройство, като този ефект се различава от антидепресивния. При хронична болка със или без соматични причини ANAFRANIL действа вероятно чрез подпомагане на серотониновата и норадреналиновата невротрансмисия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кломипрамин се абсорбира напълно в гастроинтестиналния тракт. Системната бионаличност на непроменения кломипрамин се редуцира до 50% от хепаталният first pass ефект до образуването на активния метаболит N-дезметилкломипрамин. Бионаличността на кломипрамин не се засяга значимо при приемане с храна. В тези случаи може да е леко забавено началото на абсорбцията и да е удължено времето до достигане на пикови нива.

При перорален прием на постоянни дневни дози ANAFRANIL стабилните плазмени концентрации на кломипрамин показват голяма вариабилност между отделните пациенти. Дозировка от 75 mg дневно води до стабилни плазмени концентрации в диапазона от 20 до 175 ng/ml.

Стабилните плазмени концентрации на активния метаболит дезметилкломипрамин показват също подобни вариации, но при дозировка от 75 mg дневно те са 40-85% по високи от тези на кломипрамин.

Разпределение

97,6% от кломипрамин са свързват с плазмените протеини. Установеният обем на разпределение е около 12 до 17 L/kg телесно тегло. Концентрациите в ликвора са около 2% от плазмените концентрации. Кломипрамин преминава в кърмата в концентрации, подобни на плазмените.

Биотрансформация

Главният метаболитен път на кломипрамин е деметилиране до образуване на активен метаболит N- дезметилкломипрамин. N- дезметилкломипрамин може да се образува чрез няколко P450 изоензима, основно CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Кломипрамин и N- дезметилкломипрамин се хидроксилират до 8-хидроксикломипрамин и 8-хидрокси- N- дезметилкломипрамин. Активността на 8-хидроксиметаболитите не е дефинирана in vivo. Кломипрамин също се хидроксилира на второ място и N- дезметилкломипрамин може по-нататък да бъде деметилиран до дидезметилкломипрамин. 2- и 8- хидроксиметаболитите се екскретират основно чрез глюкурониране в урината. Елиминирането на активните метаболити, кломипрамин и N- дезметилкломипрамин, като образуването на 2- и 8-хидроксикломипрамин се катализира



CYP2D6.

Елиминирање

Кломипрамин се елиминира от плазмата при среден краен полуживот съответно 21 ч. (от 12 до 36ч) и дезметилкломипрамин при среден краен полуживот 36 ч.

Около две трети от еднократната доза кломипрамин се екскретира във вид на водоразтворими конюгати в урината, а около една трета - в изпражненията. Количествата непроменен кломипрамин и дезметилкломипрамин, екскретирани в урината, са съответно около 2% и 0,5% от приложената доза.

Особености при някои групи пациенти

При пациенти в напреднала възраст плазмените концентрации на кломипрамин при всяка дозировка са винаги по-високи от тези при по-млади пациенти поради понижения метаболитен клирънс. Не са установени ефектите на чернодробни или бъбречни нарушения върху фармакокинетиката на кломипрамин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Според съществуващите експериментални данни ANAFRANIL няма мутагенни, карциногенни или тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, силициев диоксид, колоиден безводен, хипромелоза (хидроксипропил метилцелулоза), коповидон (винилпролидон /винилацетат кополимер), микрокристална целулоза, титаниев диоксид (E171), жълт железен диоксид (E172), макрогол 8 000 (полиетилен гликол 8 000), повидон (поливинилпирилодон), захароза, талк.

Таблетките от 25 mg съдържат също стеаринова киселина и глицерол (85%).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PE/PVDC.

Обвити таблетки 10 mg x 30

Обвити таблетки 25 mg x 30

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки за употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Anafranil tabl. coat. 10 mg x 30: 20040054,
Anafranil tabl. coat. 25 mg x 30: 20040055

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

14.08.1992 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24.08.2009 г.

