

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АНАФРАНИЛ 10 mg обвити таблетки
ANAFRANIL 10 mg coated tablets

АНАФРАНИЛ 25 mg обвити таблетки
ANAFRANIL 25 mg coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20070054/55
Разрешение №	32058-9, 06-01-2016
Одобрение №/.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Обвита таблетка

Анафранил 10 mg обвити таблетки:
Светло жълти, триъгълни, двойно изпъкнали таблетки

Анафранил 25 mg обвити таблетки:
Светло жълти, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с кафяв надпис "CG" от едната страна и "FH" от другата страна.

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 биполарно афективно разстройство;
- депресия при шизофрения и шизоафективно разстройство.

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

Деца и подрастващи

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

В случай на хипокалиемия, тя трябва да се коригира, преди да се започне лечението с Анафранил (виж точка 4.4.).

Дозировката трябва да бъде адаптирана според състоянието на отделния пациент. Целта е да се постигне оптимален ефект с възможно най-ниски дозировки, които при необходимост внимателно да се повишават.

След постигане на оптимален резултат, поддържащата терапия трябва да продължи с оптимална



дозировка, за да се избегне рецидив. Пациентите с анамнеза за рекурентна депресия изискват поддържаща терапия за по-дълъг период от време. Продължителността на поддържащото лечение и по-нататъшно лечение трябва периодично да се преценяват. Като предпазна мярка срещу възможно удължаване на QTc интервала и серотонинергична токсичност, се препоръчва придържане към препоръчаните дози Анафранил, 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 и 4.5). Внезапното спиране на лечението Анафранил трябва да се избягва поради възможни симптоми на отнемане. Поради това, след продължителен период на употреба, дозата постепенно трябва да се намалява и при спиране на лечението с Анафранил, пациента трябва внимателно да се проследява.

Депресия, obsесивно-компулсивно разстройство и фобии

Терапията започва с 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 100-150 mg 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 50-100 mg.

Панически разстройства и агарофобия

Терапията започва с 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.

Дозировка и начин на приложение при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни)

Пациенти в старческа възраст като цяло имат повишен отговор към лечение с Анафранил в сравнение с пациентите в междинните възрастови групи. Анафранил трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст и дозата да се повишава внимателно. 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.

Деца и юноши

Юношите като цяло имат повишен отговор към лечение с Анафранил в сравнение с пациентите в междинните възрастови групи. Анафранил трябва да се прилага с повишено внимание при юноши, като дозата се повишава внимателно.

Obsесивно-компулсивно разстройство

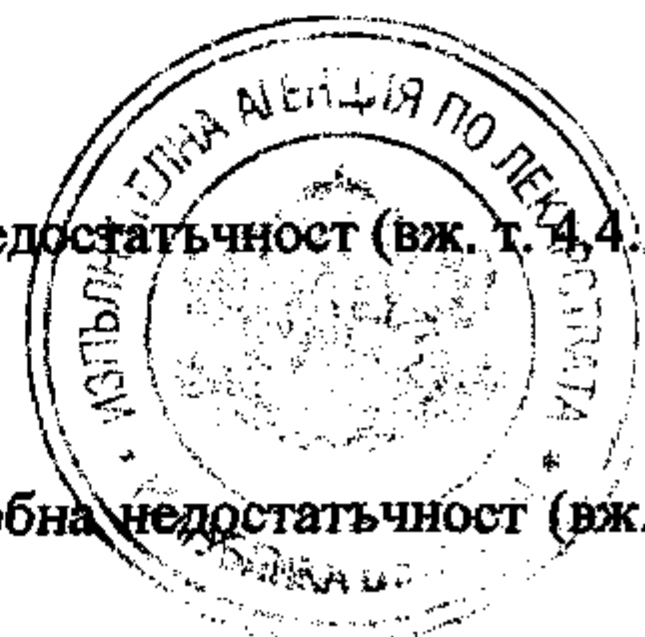
Началната доза от 25 mg дневно трябва да се повишава постепенно през първите две седмици, (разделена в отделни дози) в зависимост от поносимостта, до достигане на максимална доза от 3 mg/kg или 100 mg, като се взема по-ниската доза. След това, дозата може да се повишава постепенно през следващите няколко седмици до достигане на максимална доза от 3 mg/kg или 200 mg, като се взема по-ниската доза.

Бъбречна недостатъчност

Анафранил трябва да се приема с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Чернодробна недостатъчност

Анафранил трябва да се приема с внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Начин на приложение

Дозировката трябва да бъде адаптирана според състоянието на отделния пациент. Анафранил може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към кломипрамин или някое от помощните вещества, или кръстосана чувствителност към трициклични антидепресанти от дибензазепиновата група. Анафранил не трябва да се прилага нито в комбинация, нито в рамките на 14 дни преди или след лечение с MAO-инхибитор (виж точка 4.5). 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

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Пациентите с депресивни разстройства, могат да почувстват влошаване на депресията и/или склонност към самоубийство и други психиатрични симптоми, независимо дали са на лечение с антидепресанти или не. Антидепресантите повишават риска от суицидно мислене и поведение (склонност към самоубийство) при краткосрочни проучвания при деца, юноши и млади хора под 25-годишна възраст с депресивни разстройства и други психични разстройства.

Всички пациенти, лекувани с Анафранил, за каквито и да са симптоми, трябва да бъдат строго наблюдавани за клинично влошаване, склонност към самоубийство и други психични симптоми (вж. т.4.8 Нежелани лекарствени реакции), особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите.

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).

Пациентите, лекувани с антидепресанти както по психиатрични, така и по непсихиатрични индикации, и полагащите грижи за тях трябва да бъдат предупреждени относно необходимостта от наблюдение на пациентите за поява на други психиатрични симптоми (вж. т.4.8 Нежелани лекарствени реакции), както и за суицидно поведение, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

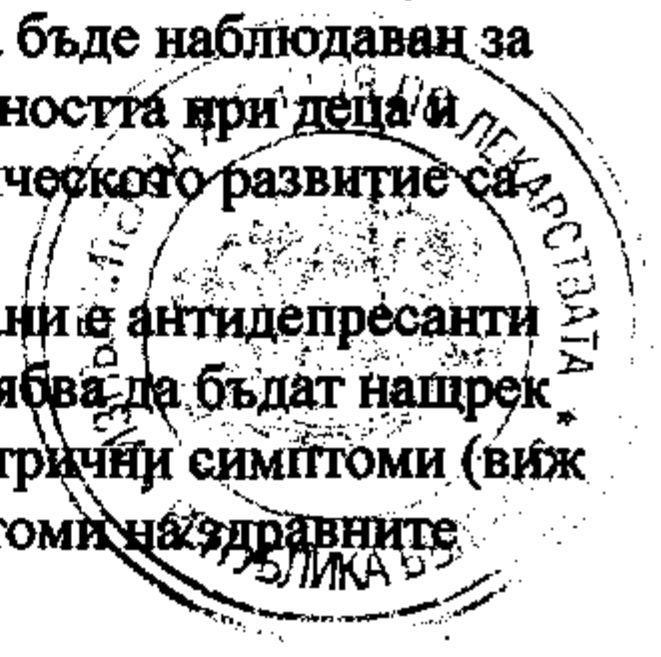
Анафранил трябва да бъде предписан в най-малкото възможно количество таблетки с цел да се избегне предозиране. Съществуват данни, че приложението на Анафранил се свързва с по-малко смъртни случаи вследствие предозиране, в сравнение с други трициклични антидепресанти.

Деца и подрастващи (0-17 годишна възраст)

Анафранил 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).

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) 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 Анафранил (виж точка 4.2).

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 биполарни афективни разстройства, които приемат трициклични антидепресанти.

При подобни случаи може да се наложи да се редуцира дозировката на Анафранил 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 Анафранил.

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.

Сърдечно-съдови нарушения

Анафранил трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания и особено при пациенти със сърдечно-съдова 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) или инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин (SNaRIs).

Поради тази причина трябва да се избягва едновременно приложение на лекарства, които може да причинят натрупване на кломипрамин. Също така трябва да се избягва и едновременно прилагане на лекарства, които удължават QTc-интервала (виж точки 4.2. и 4.5.). 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 Анафранил (виж точки 4.2. и 4.5.).

Препоръчва се контрол на кръвното налягане преди започване на лечение с Анафранил, 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 точки 4.2. и 4.5). 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 Анафранил трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти с епилепсия и с други предразполагащи фактори - напр. мозъчни увреждания с разнообразна етиология, едновременно приложение на невroleптици 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, Анафранил трябва да се прилага само под внимателен медицински контрол.

Антихолинергични ефекти

Поради антихолинергичните свойства на Анафранил, 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 и бъбречно заболяване се препоръчва периодично мониториране на чернодробните ензими и функцията на бъбреците.

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 дългосрочната безопасност при деца и юноши, свързани с растежа, съзряването, когнитивното и поведенческото развитие.

Бял кръвен ред

Независимо че съществуват данни само за изолирани случаи на промени в белия кръвен ред при лечение с Анафранил, 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 Анафранил (виж точка 4.5).

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).

Лактоза и захароза

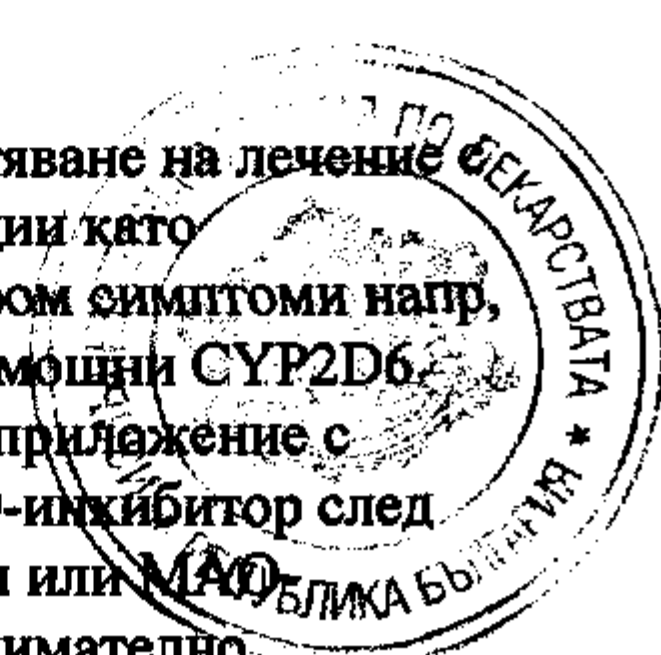
Анафранил обвити таблетки съдържат лактоза и захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, непоносимост към фруктоза, тежък лактазен дефицит, изомалтоза-захаразен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Анафранил обвити таблетки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия водещи до противопоказание

MAO-инхибитори

Да не се прилага Анафранил в продължение 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). MAO-инхибиторите, които са мощни CYP2D6 инхибитори *in vivo*, като моклобемид, са противопоказани за едновременно приложение с кломипрамин (виж точка 4.3). Същото се отнася и за приложението на MAO-инхибитор след лечение с Анафранил. И в двата случая започването на терапия с Анафранил или MAO-инхибитор трябва да става с малки дозировки, с постепенно повишение и внимателно



мониторирани на ефектите от лечението (виж точка 4.3)

Съществуват данни, предполагащи, че Анафранил може да се прилага дори 24 ч. след приложение 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 след Анафранил.

Взаимодействия водещи до едновременно приложение, което не се препоръчва

Антиаритмици

Антиаритмици (като хинидин и пропафенон), които са мощни инхибитори на CYP2D6, не трябва да се използват в комбинация с трициклични антидепресанти.

Диуретици

Диуретиците може да доведат 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 Анафранил. (виж точка 4.2. и 4.4.).

Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRIs)

SSRIs, които са инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин, пароксетин, сертралин или на CYP1A2 и CYP2C19 (напр. флувоксамин), също могат да увеличат плазмените концентрации на кломипрамин, като това има съответно неблагоприятни последици. Стабилната плазмена концентрация на кломипрамин се увеличава около 4 пъти при едновременно приложение на флувоксамин (*N*-desmethylclomipramine намалява ~ 2 пъти). Освен това, едновременното приложение на SSRIs може да предизвика адитивни ефекти върху серотонинергичната система (вж. серотонинергични средства). (Виж т.4.2 Дозировка и начин на приложение и т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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. и 4.4.). За флуоксетин се препоръчва период от две до три седмици за пълно елиминиране от организма и чак след това инициране на терапия.

Взаимодействия, които трябва да се вземат под внимание

Взаимодействия, водещи до повишаване ефекта на Анафранил

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 дебризоквин/спартеин, 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*-дезметилкломипрамин, като по този начин не е задължително да се засегне общата фармакология.

Тербинафин

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

Циметидин

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.

Перорални контрацептиви



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

Антипсихотици

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

Метилфенидат

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

Валпроат

Едновременното приложение на валпроат с кломипрамин може да предизвика инхибиране на CYP2C и/или ензими UGT, което води до повишаване на серумните нива на кломипрамин и дезметилкломипрамин.

Грейпфрут, сок от грейпфрут или от червена боровинка

Едновременното приложение на Анафранил с грейпфрут, сок от грейпфрут или от червена боровинка може да повиши плазмените концентрации на кломипрамин.

Взаимодействия, водещи до понижаване ефекта на Анафранил

Рифампицин

Индукторите на CYP3A и CYP2C, като рифампицин, може да понижат концентрациите на кломипрамин. Едновременното приложение с лекарства индуктори на цитохром P450 особено на CYP3A4 и CYP2C19 може да ускорят метаболизма и понижат ефикасността на Анафранил.

Антиконвулсанти

Индукторите на CYP3A и CYP2C, като антиконвулсанти (напр. барбитурати, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), може да понижат концентрациите на кломипрамин. Едновременното приложение с лекарства индуктори на цитохром P450 особено на CYP3A4 и CYP2C19 може да ускорят метаболизма и понижат ефикасността на Анафранил.

Тютюнопушене

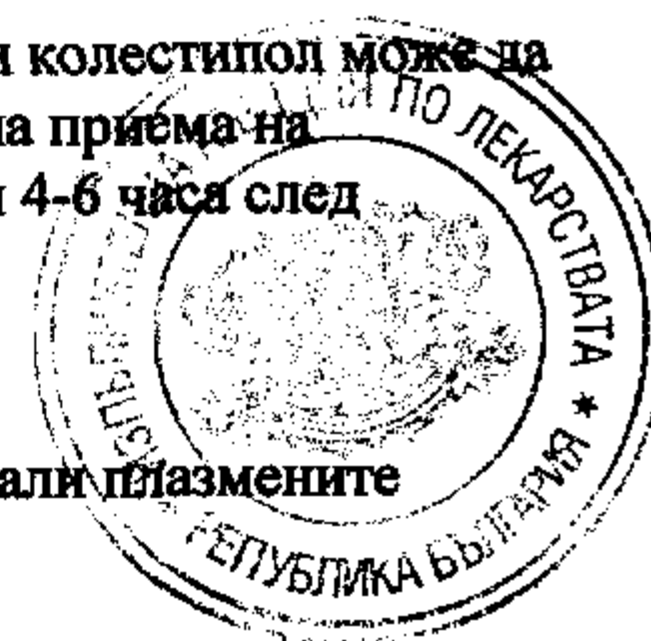
Индуктори на CYP1A2 (напр. никотин/компоненти на цигарения дим) понижават плазмените концентрации на трицикличните антидепресанти. При тютюнопушещите пациенти плазмените концентрации на кломипрамин в steady-state са 2 пъти по-ниски в сравнение с непушачи (няма промяна в N-дезметилкломипрамин).

Колестипол и холестирамин

Едновременното приложение на йонообменни смоли като холестирамин или колестипол може да намали плазмените нива на кломипрамин. Препоръчва се преразпределяне на приема на кломипрамин, така че лекарството да се прилага най-малко 2 часа преди или 4-6 часа след приложението на смоли.

Жълт кантарион

Едновременното приложение на Анафранил и жълт кантарион, може да намали плазмените концентрации на кломипрамин.



Взаимодействия, засягащи други лекарства

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.

Антиадренергични агенти

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

Депресанти на ЦНС

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

Симпатикомиметици

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

Антикоагуланти

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 плазменния протромбин за този клас лекарства. 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 лекарствени продукти, чийто клирънс се осъществява чрез CYP2D6 при бързите метаболитатори.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Няма данни в подкрепа на каквито и да са специални препоръки при жени с детероден потенциал.

Бременност

Има ограничени данни за приложението на Анафранил при бременни жени, които да показват, че има потенциална възможност за увреждане на плода или предизвикване на вродени малформации. Анафранил трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза надхвърля 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 Анафранил 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 Анафранил трябва постепенно да се спре или кърменето да бъде преустановено.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивността при мъжки и женски плъхове при дози от 24 mg/kg (вж. т. 5.3 Предклинични данни за безопасност).



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, приемащи Анафранил, трябва да бъдат предупредени, че може да изпитат ефекти като замъгляване на зрението и други симптоми от страна на ЦНС и психични нарушения, като сънливост, нарушено внимание, объркване, дезориентация, влошаване на депресията, делириум и т.н (виж точка 4.8.). 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 (виж точка 4.5.).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите ефекти обикновено са леки и преходни и отзвучават при продължително лечение или при редуция 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 с Анафранил трябва да се преустанови.

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.

Таблица 1: Обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, еозинофилия
Сърдечни 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).
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	Тинитус
Нарушения на ендокринната система	
Много редки	Нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).
Нарушения на очите	
Много чести	Нарушения на зрителната акомодация, замъглено зрение
Чести	Мидриаза
Много редки	Глаукома
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, сухота в устата, запек
Чести	Повръщане, стомашно-чревни нарушения, диария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора
Много редки	Оток (локален или генерализиран), алопеция, хиперпирексия
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит със или без жълтеница
Нарушения на имунната система	

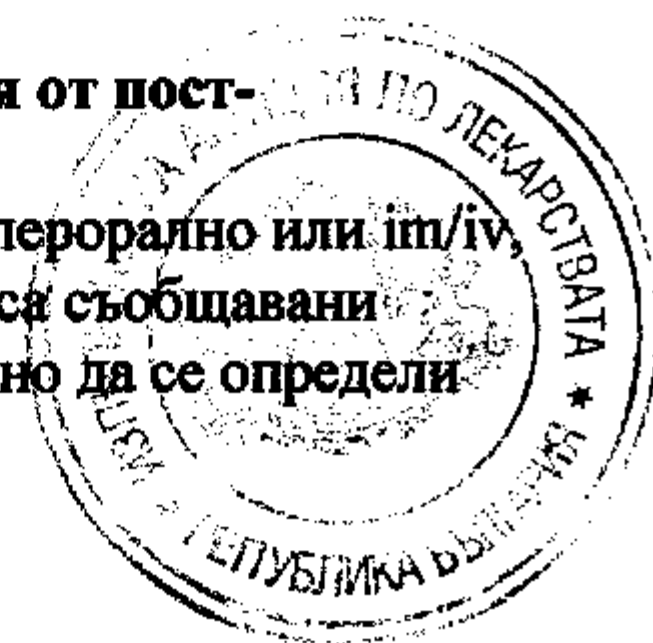


Много редки	Анафилактични/анафилактоидни реакции, вкл. хипотония
Изследвания	
Много чести	Надаване на тегло
Чести	Повишение на чернодробните трансминази
Много редки	Абнормна електроенцефалограма
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Повишен апетит
Чести	Загуба на апетит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Мускулна слабост
Нарушения на нервната система	
Много чести	Световъртеж, тремор, главоболие, миоклонус, сънливост
Чести	Говорни нарушения, парестезия, хипертония, нарушение на вкуса, нарушение на паметта, нарушена концентрация
Нечести	Конвулсии, атаксия
Много редки	Невролептичен малигнен синдром
Психични нарушения	
Много чести	Безпокойство
Чести	Състояние на обърканост, дезориентация, халюцинации (особено при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с болест на Паркинсон), тревожност, възбуда, нарушения на съня, мания, хипомания, агресивност, деперсонализация, влошаване на депресията, безсъние, кошмари, делириум
Нечести	Активиране на психотичната симптоматика
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести	Микционни нарушения
Много редки	Задържане на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много чести	Нарушения в либидото, еректилна дисфункция
Чести	Галакторея, уголемяване на гърдите
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Прозяване
Много редки	Алергичен алвеолит (пневмонит) с или без еозинофилия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Хиперхидроза
Чести	Алергичен дерматит (обриви, уртикария), фоточувствителност, пруритус
Много редки	Пурпура
Съдови нарушения	
Чести	Топли вълни

Други нежелани лекарствени реакции, получени от спонтанни съобщения от пост-маркетингов опит

Следните нежелани лекарствени реакции се свързват с Анафранил, прилаган перорално или *ip/iv*, получени от постмаркетингови спонтанни съобщения. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неустановен брой, не винаги е възможно достоверно да се определи тяхната честота.

Нарушения на нервната система



С неизвестна честота: Серотонинов синдром, екстрапирамидни нарушения (включително акатизия и късна дискинезия).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: Рабдомиолиза (като усложнение на невролептичен малигнен синдром).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: Липса на еякулация, забавена еякулация.

Изследвания

С неизвестна честота: Увеличен пролактин.

Симптоми на отнемане

Обикновено след рязко преустановяване на терапията или след рязко намаляване на дозата може да се появят: гадене, повръщане, абдоминални болки, диария, инсомния, главоболие, нервност и тревожност (виж точка 4.4.).

Фрактури на костите

Епидемиологични проучвания, проведени при хора на 50 и повече години, показват повишен риск от фрактура на костите при пациенти, третирани с SSRIs и трициклични антидепресанти. Няма данни за механизма водещ до този риск.

Пациенти в напреднала възраст

Пациенти в напреднала възраст са особено чувствителни към антихолинергичните, неврологични, психиатрични или сърдечно-съдови ефекти. Способността им да метаболизират и елиминират лекарства може да бъде намалена, което води до риск от повишаване на плазмените концентрации при терапевтични дози.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване - Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София; Тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Признаците и симптомите на предозиране с Анафранил 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.

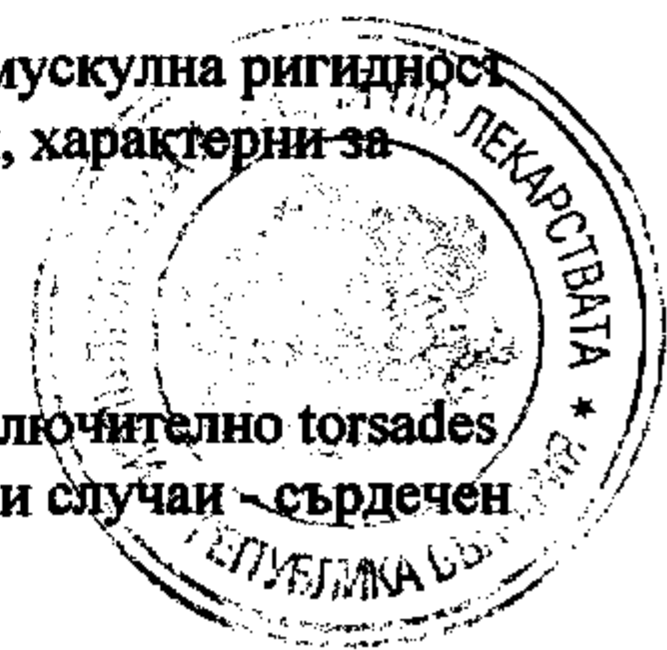
Може да се наблюдават следните признаци и симптоми:

Централна нервна система

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

Сърдечно-съдова 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 Анафранил (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.

Поради наличието на данни, че физостигминът може да причини тежка брадикардия, асистолия и припадъци, приложението му не се препоръчва при случаи на свръхдозирание на Анафранил. 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 Анафранил 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 Анафранил притежава и широк спектър на фармакологични действия, които включват α_1 -адренолитични, антихолинергични, антихистаминови и антисеротонинергични (блокиращи серотониновите рецептори) свойства.

Фармакодинамични ефекти

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

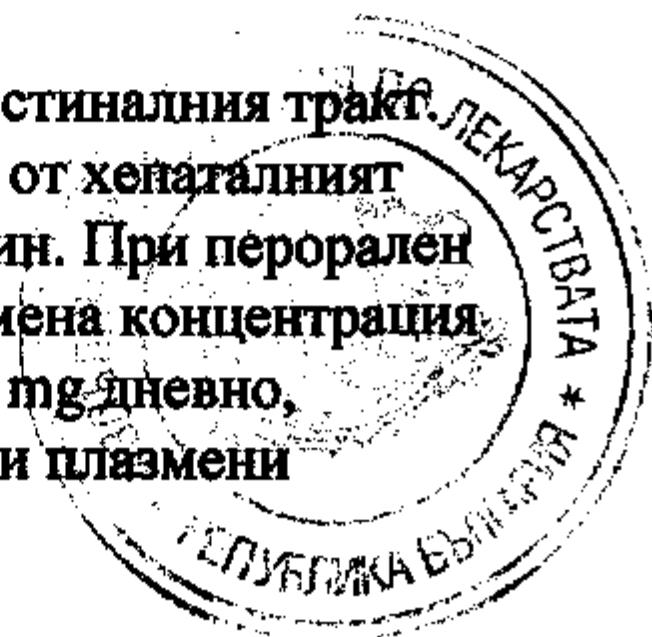
Клиничното повлияване обикновено се наблюдава след 2 - 3 седмично лечение.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение кломипрамин се абсорбира напълно от гастроинтестиналния тракт. Системната бионаличност на непроменения кломипрамин се редуцира до 50% от хепаталният first pass ефект до образуването на активния метаболит N-дезметилкломипрамин. При перорален прием на дози от 25 mg обвити таблетки, нивата на средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на кломипрамин са $63,37 \pm 12,71$ ng/ml (T_{max} $4,83 \pm 0,39$ ч.). Дозировка от 75 mg дневно, съответстваща на трикратен прием на 25 mg обвити таблетки, води до стабилни плазмени концентрации в диапазона от 20 до 175 ng/ml.



Стабилните плазмени концентрации на активния метаболит N-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. Кломипрамин се разпределя в целия организъм, като 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; кломипрамин преминава през плацентата.

Метаболизъм

Главният метаболитен път на кломипрамин е деметиране 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.

Кломипрамин също се хидроксилира на второ място и N- дезметилкломипрамин може по-нататък да бъде деметиран 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 от CYP2D6.

Елиминиране

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

Ефект на храната

Храната не оказва значително влияние върху фармакокинетиката на кломипрамин. При приемане на Анафранил с храна се наблюдава леко забавяне на началото на абсорбцията.

Дозова пропорционалност

Лекарството има фармакокинетична дозова пропорционалност при дози от 25 до 150 mg.

Влияние на възрастта

При пациенти в напреднала възраст, кломипрамин има относително нисък клирънс в сравнение с по-млади пациенти. Съобщава се за достигне на терапевтично стабилно състояние при по-ниски дози от тези, съобщени при пациенти на средна възраст. Кломипрамин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст

Бъбречно увреждане

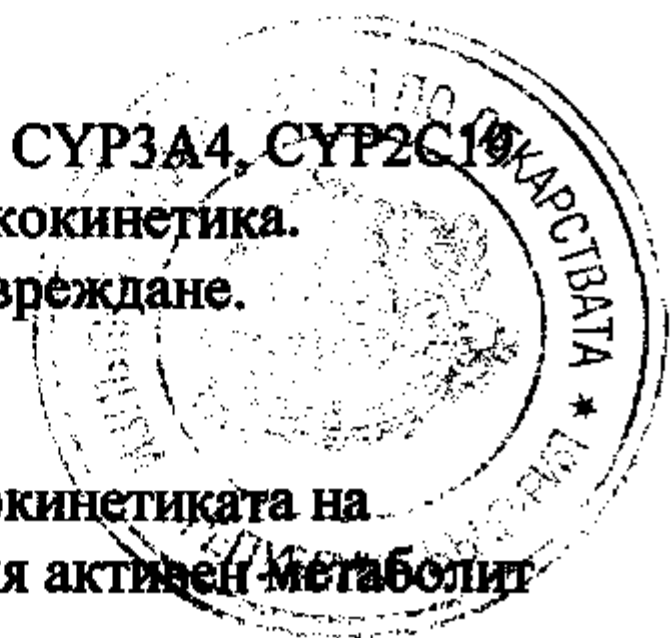
Няма специфични данни, описващи фармакокинетиката на лекарството при пациенти с бъбречно увреждане. Въпреки че лекарството се екскретира, като неактивни метаболити в урината и изпражненията, акумулирането им може да доведе до акумулиране на изходното лекарство и неговите активни метаболити. Препоръчва се наблюдение по време на лечението при пациентите с умерено и тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Тъй като кломипрамин се метаболизира основно в черния дроб чрез CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2, чернодробното увреждане може да повлияе върху неговата фармакокинетика. Кломипрамин трябва да се приема с внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Етническа чувствителност

Въпреки че влиянието на етническата чувствителност и расата върху фармакокинетиката на кломипрамин не е проучено обстойно, метаболизма на кломипрамин и неговия активен метаболит



се влияе от генетични фактори, водещи до слаб и силен метаболизъм на лекарството и неговия метаболит. Метаболизма на кломипрамин, при пациенти от бялата раса, не може да се екстраполира също и за азиатците и в частност, японци и китайци, заради изразени различия в метаболизма на кломипрамин между тези две етнически групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при повторна доза

Фосфолипидоза и тестикуларни промени, обикновено свързващи се с трициклични вещества, се наблюдават при кломипрамин хидрохлорид при дози 10 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивността при мъжки и женски плъхове при дози от 24 mg/kg.

Не е установен тератогенен ефект при мишки, плъхове и зайци при дози до 100, 50, и 60 mg/kg, (вж. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Мутагенност

Направените редица *in vitro* и *in vivo* тестове за мутагенност не дават данни за мутагенност на кломипрамин хидрохлорид.

Карценогенност

Няма данни за карценогенност при плъхове и мишки при 104 седмично третиране с кломипрамин хидрохлорид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, силициев диоксид, колоиден безводен, хипромелоза (хидроксипропил метилцелулоза), коповидон (винилпиролидон /винилацетат кополимер), микрокристална целулоза, титанов диоксид (E171), жълт железен диоксид (E172), макрогол 8 000 (полиетилен гликол 8 000), повидон (поливинилпиролидон), 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 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PE/PVDC.

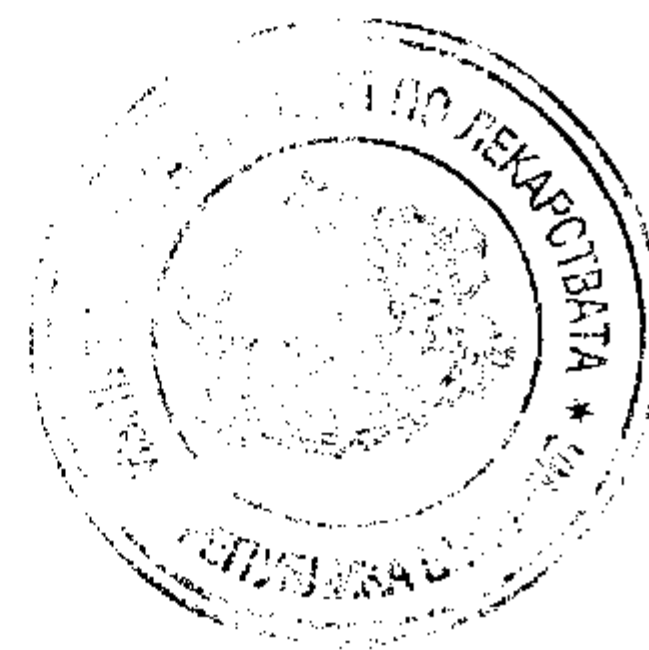
Обвити таблетки 10 mg x 30

Обвити таблетки 25 mg x 30

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

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

Дата на първо разрешаване: 14 август 1992 г.
Дата на последно подновяване: 31 януари 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.12.2014 г.

