

ANAFRANIL® / АНАФРАНИЛ
(INN clomipramine)

Обвити таблетки 10 mg; 25 mg

Кратка характеристика на продукта

Автор(и): Д-р Ренате Алан, Д-р Юрген Готовик, Д-р Дина Блехер, Ерик Рандолф

Версия на документа: Окончателна

Дата на последната редакция: 25 Юли 2005

Брой страници: 15



1. Търговско име на лекарствения продукт

ANAFRANIL®/ АНАФРАНИЛ® 10 mg, 25 mg обвити таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12422/3-04-2006	
686/22.11.05	<i>М.С.Р.</i>

2. Качествен и количествен състав

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

Всяка обвита таблетка съдържа 10 или 25 mg clomipramine hydrochloride.

За помощните вещества виж раздел 6.1. Списък на помощните вещества.

3. Лекарствена форма

Обвити таблетки от 10 mg.

Обвити таблетки от 25 mg.

4. Клинични свойства**4.1. Терапевтични индикации****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.

Паническо разстройство.

Катаплексия, придружаваща нарколепсия.

Хронични болкови състояния.

4.2. Дозировка и начин на приложение

В случай на хипокалиемия, тя трябва да се излекува, преди да се започне лечението с ANAFRANIL® (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални 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 подрастващи, които най-често показват по-силен терапевтичен отговор към ANAFRANIL®, в сравнение с пациентите в междинните възрастови групи.

Като предпазна мярка срещу възможни 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 (вж. раздели 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).



Депресия, obsесивно-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 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.

Хронични болезнени състояния

Дозировката трябва да бъде адаптирана според индивидуалното състояние (10 - 150 mg дневно) и съобразена със съпътстващата аналгетична терапия (при възможност трябва да се редуцира употребата на аналгетици)

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.

Деца и подрастващи**Obsесивно-компулсивно разстройство**

Началната доза е 25 mg/дневно и трябва да се повишава постепенно (също да се дава на отделни дози) по време на първите две седмици, съгласно поносимостта, до максимална доза на ден 3 mg/kg или 100 mg (което е по-малкото). Впоследствие дозировката може да се повиши постепенно по време на следващите няколко седмици до дневен максимум 3 mg/kg или 200 mg (което е по-малкото).

Енурезис ноктурна

Първоначална дозировка при деца между 5 и 8 години, 2-3 обвити таблетки от 10 mg; при деца между 9 и 12 години, 1-2 таблетки от 25 mg; деца над 12 години, 1-3 обвити таблетки от 25 mg. По-високи дозировки може да се приложат при пациенти, при които не се постига желаният ефект в рамките на една седмица. Обвитите таблетки трябва да се приемат като еднократната доза след вечеря, но при деца с ранно нощно напикаване, част от дозата



може да бъде приложена по-рано (около 4 часа след обяд). При постигане на желанния ефект, лечението трябва да продължи (1-3 месеца) и дозировката постепенно да бъде намалена.

Няма данни за приложението на лекарствения продукт при деца под 5 годишна възраст.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към cimetidine 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. раздел 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 специални предпазни мерки за употреба

Суициден риск

Суицидният риск е характерен за тежките депресивни епизоди и може да персистира до появата на значителна и трайна ремисия. При пациентите с депресивни епизоди, възрастни и деца, може да настъпи влошаване на депресията и/или суицидалитета или други психиатрични симптоми, независимо от това дали те вземат или не антидепресанти. Краткосрочни проучвания върху деца и подрастващи с депресивни нарушения и други психични нарушения показват, че антидепресантите увеличават риска от суицидни мисли и поведение (суицидалитет).

Всички пациенти лекувани с ANAFRANIL® за различни индикации трябва да бъдат наблюдавани стриктно за клинично влошаване, суицидалитет и други психични симптоми (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции), особено през началната фаза на терапията или по време на смяна на 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 раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

Семействата и близките, които се грижат за болни деца и възрастни – с психиатрични и непсихиатрични симптоми, лекувани с антидепресанти, трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение на пациентите, поради възможността от поява на други психиатрични симптоми (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции) и суицидалитет. Те трябва да докладват тези симптоми на здравните специалисти.

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.

Други психиатрични ефекти

Много пациенти с паническо разстройство изпитват по-изразени симптоми на тревожност в началото на терапията с ANAFRANIL® (виж раздел 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 активирание 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 clomipramine, 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 може да причинят натрупване на кломипрамин. Също така трябва да се избягва и едновременно прилагане на лекарства, които удължават QTc-интервала (вж. раздели 4.2. Дозировка и начин на приложение и 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 лекува преди започване на лечението с ANAFRANIL® (вж раздели 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 clomipramine се прилага едновременно със серотонинергични лекарства като SSRIs, SNaRIs, трициклични антидепресанти или литий (вж раздели 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Преди и след терапия с fluoxetine 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.

Бял кръвен ред

Независимо, че съществуват данни само за няколко изолирани случая на промени в белия кръвен ред 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 раздел 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 раздел 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, изомалеат-захаразен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат ANAFRANIL® обвити таблетки.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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®. (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и специални 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 раздел 4.3. Противопоказания)

Съществуват данни, предполагащи, че ANAFRANIL® 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 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 clomipramine 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 раздели 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба). За fluoxetine 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® (clomipramine) се елиминира главно чрез метаболизъм. Главния метаболитен път е деметилиране до получаване на активен метаболит: N-desmethylcyclopramine, последван от хидроксилиране и по-нататъшно конюгиране на N-desmethylcyclopramine и началния лекарствен продукт. Няколко изоензима от фамилията цитохром P450 участват в деметилирането, главно CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2.

Елиминирането на активите метаболити става чрез хидроксилиране и се катализира от CYP2D6. Едновременното 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 debrisoquine/sparteine, които се проявяват като бавни метаболитатори в този случай. Едновременното прилагане с инхибитори на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 се очаква да повиши концентрациите на clomipramine и да намали концентрациите на N-desmethylcyclopramine, като по този начин не е задължително да се засегне общата фармакология.

- MAO-инхибиторите, които също са потентни CYP2D6 инхибитори in vivo, като moclobemide, са противопоказани за едновременна употреба с clomipramine.
- Антиаритмичните лекарства, като quinidine и propafenone, 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 fluoxetine, paroxetine, sertraline, и други вкл. CYP1A2 и CYP2C19 инхибитори (напр. fluvoxamine), също може да повишат плазмените концентрации на clomipramine, със съответните нежелани реакции. Серумните нива на clomipramine в steady-state нарастват приблизително 4 пъти при едновременно прилагане на fluvoxamine (N-desmethylcyclopramine намалява приблизително 2 пъти) виж раздели 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).
- Едновременно прилагане с невролептици (напр. фенотиазини) може да доведе до повишение на плазмените нива на трициклични антидепресанти, понижен гърчов праг и гърчове. Комбинацията с thioridazine може да предизвика тежки сърдечни аритмии.
- Едновременно прилагане с хистамин (H₂)-рецепторния антагонист cimetidine (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 ethinyl estradiol) и Anafranil (25 mg дневно). Не е известна инхибираща активност на естрогените спрямо CYP2D6, главният ензим, ангажиран в осъществяването на клирънса на clomipramine, и поради тази причина не се очаква взаимодействие. Въпреки това, в редки случаи при високи дози естроген (50 µg дневно) и трицикличния антидепресант imipramine се съобщава за повишен терапевтичен отговор и нежелани реакции, не е ясна връзката на тези случаи с clomipramine 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.
- Methylphenidate (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 warfarin и по този начин да инхибират метаболизма им (CYP2C9). Няма данни за способността на clomipramine да инхибира метаболизма на антикоагулантите като warfarin, 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 rifampicin или антиконвулсанти (напр. барбитурати, carbamazepine, phenobarbital и phenytoin), може да понижат концентрациите на clomipramine.
- Индуктори на CYP1A2 (напр. никотин/компоненти на цигарения дим) понижават плазмените концентрации на трицикличните антидепресанти. При тютюнопушещите пациенти плазмените концентрации на clomipramine в steady-state за 2 пъти по-ниски в сравнение с непушачи (няма промяна в N-desmethylcyclopramine).

Clomipramine е също така *in vitro* ($K_i=2.2 \mu\text{M}$) 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. Ефект 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. раздел 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. раздел 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 метаболизират 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); включително изолираните доклади.

4.8.1. Централна нервна система

Психични ефекти

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.

Редки: активирание на психотичната симптоматика.

Неврологични ефекти

Много чести: световъртеж, тремор, главоболие, миоклонус.

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

Редки: конвулсии, атаксия.

Много редки: Промени в ЕЕГ, хиперпирексия.



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.

4.8.2. Сърдечносъдова система

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

Редки: 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-чревен тракт

Много чести: гадене.

Чести: повръщане, абдоминални нарушения, диария, анорексия.

4.8.4. Черен дроб

Чести: повишение на чернодробните трансаминази.

Много редки: Хепатит с или без жълтеница.

4.8.5. Кожа

Чести: алергични кожни реакции (обриви, уртикария), фоточувствителност, пруритус.

Много редки: оток (локален или генерализиран), косопад.

4.8.6. Ендокринна система и метаболизъм

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. Сервъхчувствителност

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

4.8.8. Кръв

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 редукция на дозата може да се появят: гадене, повръщане, абдоминални болки, диария, инсомния, главоболие, нервност и тревожност (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални 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 канюла 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 реанимация. Поради наличието на данни, че физостигминът може да причини тежка брадикардия, асистолия и припадъци, приложението му не се препоръчва при случаи на свръхдозирание на ANAFRANIL®. Хемодиализата и перитонеалната диализа са неефективни поради ниските плазмени концентрации на кломипрамина.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамика

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 α 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 с или без соматични причини ANAFRANIL® действа вероятно чрез подпомагане на серотониновата и норадреналиновата невротрансмисия.

5.2. Фармакокинетика

Абсорбция

Кломипраминът 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 и образуването на 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 кломипрамина 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. Кломипраминът преминава в кърмата в концентрации, подобни на плазмените.

Биотрансформация

Главният метаболитен път на clomipramine е деметилиране до образуване на активен метаболит N-desmethyloclopramine. N-desmethyloclopramine може да се образува чрез няколко P450 изоензима, основно CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. Clomipramine и N-desmethyloclopramine се хидроксилират до 8-hydroxyclopramine и 8-hydroxy-N-desmethyloclopramine. Активността на 8-хидроксиметаболитите не е дефинирана in vivo. Clomipramine също се хидроксилира на второ място и N-desmethyloclopramine може по-нататък да бъде деметилиран до didesmethylclomipramine. 2- и 8- хидроксиметаболитите се екскретират основно чрез глюкурониране в урината. Елиминирането на активните метаболити, clomipramine и N-desmethyloclopramine, като образуването на 2- и 8-hydroxyclopramine се катализира от CYP2D6.

Елиминиране

Кломипраминът се елиминира от плазмата при среден краен полуживот съответно 21 ч. (от 12 до 36 ч.) 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 ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Glycerin (85%, PH), lactose, magnesium stearate, maize starch, stearic acid, hydroxypropyl methylcellulose, vinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer, microcryst. cellulose, titanium dioxide, yellow iron oxide, macrogol 8000, polyvidone, sucrose, talc.

Таблетките от 10 mg съдържат също gelatin, а тези от 25 mg silica aerogel.



6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Пет години от датата на производство.

6.4. Условия на съхранение

Да се пази от влага.

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява на места, недостъпни 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 Services Inc.,
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, Switzerland

Представител на притежателя на разрешението за употреба в България:

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София
Сграда 11А, ет. 1, Младост 4
София 1715
Тел: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

8. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ: 14.08.1992 г.

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ:

Anafranil tabl. coat. 10 mg x 30: 20040054

Anafranil tabl. coat. 25 mg x 30: 20040055

10. ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА : 25.07.2005 г.

