

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ANAFRANIL SR 75, 75 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 75 mg chlorowodoru kломipraminy (*Clomipramini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, koloru różowego, podłużnego kształtu z rysą dzielącą tabletkę na pół, mające oznakowania na jednej stronie CG, na drugiej GD.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Leczenie stanów depresyjnych o różnej etiologii i symptomatologii, np.
 - endogenne, reaktywne, nerwicowe, organiczne, maskowane oraz inwolucyjne postaci depresji,
 - depresje związane ze schizofrenią oraz zaburzeniami osobowości.
- Zespoły depresyjne związane z podeszłym wiekiem, w przebiegu przewlekłych stanów bólowych i przewlekłych chorób somatycznych.
- Zespoły natręctw.
- Fobie i napady lęku.

Dzieci i młodzież

- Moczenie nocne (tylko u dzieci powyżej piątego roku życia i pod warunkiem wykluczenia przyczyn organicznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawkowanie i sposób podawania powinny być dobrane indywidualnie i dostosowane do stanu pacjenta. W celu uzyskania optymalnego efektu należy stosować, w miarę możliwości, najmniejszą dawkę. W przypadku konieczności, należy zwiększać ją ostrożnie. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku i młodocianych. Wymienione grupy wykazują zwykle większą wrażliwość na produkt leczniczy Anafranil SR 75 niż pozostali pacjenci.

Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QTc i toksycznego działania na układ serotonergiczny, należy przestrzegać zalecanych dawek produktu leczniczego Anafranil SR 75. W przypadku jednoczesnego podania leków wydłużających odstępy QT lub leków działających na układ serotonergiczny (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.5) zwiększenie dawki leku Anafranil SR 75 należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

Depresja, zespoły natręctw i fobie

Leczenie należy rozpocząć od 1 tabletki powlekanej 25 mg 2–3 razy na dobę lub 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu 75 mg 1 raz na dobę (najlepiej wieczorem). Dawkę dobową należy zwiększać stopniowo, np. o 25 mg co kilka dni (w zależności od tolerancji na lek), do 4–6 tabletek po 25 mg lub 2 tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 75 mg podczas pierwszego tygodnia leczenia. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 250 mg na dobę. W momencie osiągnięcia wyraźnej poprawy, należy dostosować dawkę dobową do wielkości dawki podtrzymującej, zwykle około 2–4 tabletki powlekane po 25 mg lub 1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu 75 mg.

Napady lęku, agorafobia

Leczenie należy rozpocząć od 1 tabletki powlekanej 10 mg na dobę. W zależności od tolerancji leku przez pacjenta, dawkę należy zwiększać, aż do osiągnięcia zadowalającego stanu klinicznego. Dawka dobową jest określona indywidualnie dla każdego pacjenta, i mieści się w zakresie od 25 mg do 100 mg. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 150 mg/dobę. Zaleca się nie przerywać leczenia przez co najmniej 6 miesięcy. W tym okresie należy powoli zmniejszać dawkę podtrzymującą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpocząć od podawania 1 tabletki powlekanej 10 mg na dobę. Następnie dawkę zwiększa się stopniowo, aby dawkę optymalną (30–50 mg/dobę) osiągnąć po około 10 dniach. Dawkę tę należy utrzymywać przez cały okres leczenia.

Dzieci i młodzież

Moczenie nocne

Dobowa dawka początkowa dla dzieci w wieku 5–8 lat wynosi 2–3 tabletki powlekane po 10 mg; dla dzieci w wieku 9–12 lat od 1 do 2 tabletek po 25 mg, natomiast dla dzieci powyżej 12 lat, od 1 do 3 tabletek po 25 mg. Większe dawki należy stosować u tych pacjentów, u których nie nastąpiła pełna odpowiedź na leczenie w ciągu 1 tygodnia. Tabletki powlekane powinny być podawane w postaci pojedynczej dawki po posiłku wieczornym. W przypadku dzieci moczących się we wczesnych godzinach nocnych część dawki należy podać wcześniej (około godz. 16). Po osiągnięciu wymaganej odpowiedzi klinicznej, leczenie należy kontynuować (przez 1–3 miesiące), a dawkę stopniowo zmniejszać.

Rozpoczynając podawanie klomipraminy w przypadku moczenia nocnego u dzieci i młodzieży, należy ocenić korzyści i zagrożenia dla danej osoby. Należy rozważyć możliwość zastosowania terapii alternatywnych.

Brak doświadczeń w stosowaniu leku u dzieci w wieku poniżej 5 r.ż.

Brak wystarczających dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Anafranil SR 75 u dzieci i młodzieży w leczeniu stanów depresyjnych o różnej etiologii i symptomatologii, fobii i napadów lęku oraz w leczeniu przewlekłych stanów bólowych. Dlatego w takich przypadkach nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Anafranil SR 75 u dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 17 lat).

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu można podzielić na pół, nie należy ich rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość krzyżowa na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne z grupy benzodiazepin.
- Produktu leczniczego Anafranil SR 75 nie należy stosować równocześnie oraz w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem lub po zakończeniu leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się również jednoczesnego podawania selektywnych, odwracalnych inhibitorów MAO-A, takich jak moklobemid.
- Okres bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego.
- Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Ryzyko myśli samobójczych, wyrządzenia sobie krzywdy lub prób samobójczych, charakterystyczne dla ciężkich depresji, może utrzymywać się do czasu znaczącej remisji choroby.

U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, zarówno dorosłych, jak i dzieci, może nastąpić nasilenie depresji i (lub) skłonności samobójczych, bądź nasilenie innych objawów psychicznych, niezależnie od tego, czy są przyjmowane lub nie inne leki przeciwdepresyjne. Krótkookresowe badania kliniczne wykazały, że leki przeciwdepresyjne zwiększają ryzyko myśli i zachowań samobójczych (skłonności samobójcze) u dzieci i młodzieży cierpiących na zaburzenia depresyjne i inne zaburzenia psychiczne. Z uwagi na fakt, iż polepszenie stanu pacjenta może nie wystąpić w przeciągu pierwszych kilku tygodni lub nawet dłuższego leczenia, wszystkich pacjentów leczonych produktem Anafranil SR 75 – bez względu na wskazania – należy poddać ścisłej obserwacji pod kątem pogorszenia się stanu klinicznego, bądź wystąpienia skłonności samobójczych lub innych objawów psychicznych (patrz punkt 4.8), zwłaszcza w początkowym etapie terapii oraz w momentach zmian dawkowania, do czasu wyraźnego polepszenia stanu pacjenta. To jest ogólnie znane doświadczenie kliniczne, że ryzyko samobójstw może zwiększać się we wczesnym okresie terapii (zdrowienia). W takich sytuacjach, szczególnie jeśli zmiany są ciężkie, ich początek jest nagły lub zmiany te wykraczają poza obraz choroby charakterystyczny dla pacjenta, należy rozważyć możliwość zmiany schematu leczenia, a nawet odstawienia leku.

Inne wskazania psychiatryczne, w leczeniu których przepisywana jest klomipramina, także mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia prób samobójczych. Ponadto te zaburzenia mogą być związane z ciężką depresją. Te same środki ostrożności obserwowano podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, dlatego też należy wszystkich pacjentów poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia innych wskazań psychiatrycznych.

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły zdarzenia związane z próbami samobójczymi bądź ci wykazujący znaczący stopień skłonności samobójczych przed rozpoczęciem leczenia znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka pojawienia się myśli lub prób samobójczych. Tych pacjentów należy szczególnie obserwować w trakcie leczenia.

Badania kliniczne z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w grupie kontrolowanej placebo, u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazały zwiększone ryzyko zachowań samobójczych po stosowaniu antydepresantów, w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 25 lat z zastosowaniem placebo. Bliska obserwacja pacjentów, a w szczególności tych wysokiego ryzyka, powinna towarzyszyć terapii, szczególnie we wczesnym etapie leczenia i podczas zmiany dawkowania.

Pacjentów (jak również członków rodziny czy opiekunów dzieci, jak i osób dorosłych leczonych środkami przeciwdepresyjnymi ze względów psychiatrycznych, jak i pozapsychiatrycznych, należy ostrzec o konieczności ewentualnego pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia zachowań i myśli samobójczych lub nietypowych zmian w zachowaniu, a także o potrzebie natychmiastowego zgłaszania takich objawów lekarzowi (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Istnieją doniesienia o mniejszej liczbie zgonów na skutek przedawkowania produktu leczniczego Anafranil SR 75 niż w przypadku innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Recepty na produkt leczniczy Anafranil SR 75 należy wypisywać na najmniejszą ilość tabletek, jakiej wymaga właściwe prowadzenie chorego, aby zmniejszyć ryzyko ewentualnego przedawkowania leku.

Inne objawy psychiczne

U wielu pacjentów cierpiących na napady paniki, wyraźniejsze objawy lęku występują na początku leczenia produktem Anafranil SR 75 (patrz punkt 4.2). Paradoksalne, początkowe nasilenie lęku jest największe w czasie kilku pierwszych dni leczenia i ustępuje zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni.

U pacjentów ze schizofrenią otrzymujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne obserwowano niekiedy uczynnienie psychozy.

Donoszono także o epizodach manii lub łagodnych stanów maniakalnych w trakcie fazy depresyjnej u pacjentów z cyklicznymi zaburzeniami afektywnymi, leczonych trójpierścieniowymi lekami

przeciwdepresyjnymi. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Anafranil SR 75 lub jego odstawienie i podanie pacjentowi środka przeciwpyschotycznego.

Z chwilą ustąpienia tych objawów, w razie potrzeby, można ponownie rozpocząć leczenie małymi dawkami produktu leczniczego Anafranil SR 75.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą wywoływać, zwłaszcza w nocy, psychozy farmakogenne (z majaczeniem), szczególnie u osób skłonnych do takich reakcji oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Ustępują one w ciągu kilku dni po odstawieniu leku.

Zaburzenia układu krążenia

Produkt leczniczy Anafranil SR 75 należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza pacjentom z niewydolnością układu krążenia, zaburzeniami przewodzenia (np. blokiem przedsionkowo-komorowym od I do III stopnia) lub niemiarowością serca. U tych pacjentów, jak również u osób w podeszłym wieku, zaleca się monitorowanie czynności serca oraz badanie elektrokardiograficzne.

Po podaniu dawek większych niż zalecane lub po zwiększeniu stężenia klomipraminy w osoczu powyżej wartości terapeutycznych, jak ma to miejsce w przypadku jednoczesnego jej podawania z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) istnieje niebezpieczeństwo wydłużenia odstępu QT. Dlatego też należy unikać jednoczesnego podawania leków powodujących kumulację klomipraminy. Należy także unikać podawania leków wydłużających odstę QTc z klomipraminą (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.5). Stwierdzono, że hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia *torsades de pointes*. Dlatego przed podaniem produktu leczniczego Anafranil SR 75 należy wyrównać niedobory potasu (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Anafranil SR 75 zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ u osób z niedociśnieniem ortostatycznym lub niestabilnym krążeniem produkt leczniczy Anafranil SR 75 może powodować spadki ciśnienia tętniczego.

Zespół serotoninowy

Ze względu na ryzyko toksycznego działania na układ serotonergiczny, należy stosować się do zalecanych dawek. Zespół serotoninowy, objawiający się hipertermią, drgawkami klonicznymi mięśni, pobudzeniem, napadami padaczkowymi, majaczeniem i śpiączką, może wystąpić podczas jednoczesnego podawania klomipraminy z lekami serotonergicznymi takimi, jak SSRI, SNRI, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub litem (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.5).

W przypadku fluoksetyny zaleca się odczekanie od 2 do 3 tygodni (czas wymywania fluoksetyny z organizmu) przed zastosowaniem fluoksetyny lub po jej zastosowaniu.

Drgawki

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą obniżać próg drgawkowy i dlatego produkt leczniczy Anafranil SR 75 należy stosować ze szczególną ostrożnością u osób z padaczką i innymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia drgawek, np.: uszkodzeniem mózgu o różnej etiologii, równoczesnym podawaniem neuroleptyków, stanami odstawienia alkoholu lub leków o działaniu przeciwdrgawkowym (np. benzodiazepiny). Występowanie napadów drgawkowych jest zależne od zastosowanych dawek, dlatego też nie należy przekraczać zalecanych dawek dobowych produktu leczniczego Anafranil SR 75.

Tak jak w przypadku podobnych trójpierścieniowych środków przeciwdepresyjnych, jednoczesne leczenie produktem Anafranil SR 75 i elektrowstrząsami może być stosowane wyłącznie pod bardzo ścisłą kontrolą.

Działanie antycholinergiczne

Ze względu na właściwości antycholinergiczne, produkt leczniczy Anafranil SR 75 należy ostrożnie podawać pacjentom z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym w wywiadzie, jaskrą z wąskim kątem przesączania lub chorobami związanymi z zatrzymaniem moczu (np. w chorobach gruczołu krokowego).

Zmniejszone wytwarzanie płynu łzowego oraz gromadzenie wydzieliny śluzowej, związane z właściwościami antycholinergicznymi trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, może spowodować u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe uszkodzenie nabłonka rogówki.

Liczba białych krwinek

U pacjentów leczonych produktem Anafranil SR 75 stwierdzono w pojedynczych przypadkach zmiany liczby białych krwinek, dlatego zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek oraz obserwację w kierunku takich objawów, jak gorączka i ból gardła. Zalecenia te dotyczą szczególnie pierwszych miesięcy leczenia, a także leczenia długotrwałego.

Znieczulenie

Przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego lub miejscowego, anestezjolog powinien być poinformowany o tym, że pacjent przyjmuje produkt leczniczy Anafranil SR 75 (patrz punkt 4.5).

Szczególne leczone populacje pacjentów

Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych pacjentom z ciężkimi chorobami wątroby oraz guzami rdzenia nadnerczy (np. guzem chromochłonnym, nerwiakiem niedojrzałym), u których leki te mogą wywołać przełom nadciśnieniowy.

Produkt leczniczy Anafranil SR 75 należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom z nadczynnością tarczycy oraz pacjentom przyjmującym produkty tarczycowe, ze względu na możliwość wystąpienia działania toksycznego na serce.

W przypadku pacjentów z chorobami wątroby, wskazane jest okresowe badanie aktywności enzymów wątrobowych.

Należy zachować ostrożność podając lek osobom z przewlekłymi zaparciami. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą powodować porażenną niedrożność jelit, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku oraz pacjentów obłożnie chorych.

Podczas długotrwałego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych stwierdzono zwiększenie częstości powstawania próchnicy zębów. Dlatego w czasie długotrwałego stosowania tych leków zaleca się regularną kontrolę stanu uzębienia.

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego odstawiania leku, z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). W razie podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia, dawkę leku należy stopniowo zmniejszać, w możliwie najszybszym tempie, ale mając na względzie to, że nagłe odstawienie może wiązać się z wystąpieniem określonych objawów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Inhibitory MAO

Produktu leczniczego Anafranil SR 75 nie należy podawać przez co najmniej 2 tygodnie po przerwaniu leczenia inhibitorami MAO (istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich objawów, takich jak: przełom nadciśnieniowy, hiperpireksja, drgawki kloniczne mięśni, napady padaczkowe, pobudzenie, majaczenie oraz śpiączka). To samo dotyczy stosowania inhibitorów MAO u pacjentów leczonych wcześniej produktem leczniczym Anafranil SR 75. W obu przypadkach produkt leczniczy Anafranil SR 75 lub inhibitory MAO powinno podawać się początkowo w niewielkich dawkach, stopniowo zwiększając je i obserwując efekty leczenia (patrz punkt 4.3).

Istnieją dowody wskazujące na możliwość podania produktu leczniczego Anafranil SR 75 po zaledwie 24 godzinach od przyjęcia odwracalnego inhibitora MAO-A, takiego jak moklobemid. Należy jednak przestrzegać dwutygodniowej przerwy, zanim inhibitor MAO-A zostanie podany po leczeniu produktem Anafranil SR 75.

Leki blokujące receptory adrenergiczne

Produkt leczniczy Anafranil SR 75 może zmniejszać lub znosić hipotensyjne działanie guanetydyny, betanidyny, rezerpiny, klonidyny i alfa-metyldopy. Pacjenci, u których konieczne jest leczenie nadciśnienia tętniczego, powinni otrzymywać leki hipotensyjne innego typu (np. leki rozszerzające naczynia lub leki blokujące receptory β -adrenergiczne).

Leki sympatykomimetyczne

Produkt leczniczy Anafranil SR 75 może wzmacniać działanie na układ sercowo-naczyniowy: adrenaliny, noradrenaliny, izoprenaliny, efedryny i fenylefryny (np. miejscowe środki znieczulające).

Leki o działaniu hamującym na OUN

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą potęgować działanie alkoholu lub innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. barbituranów, benzodiazepin oraz środków stosowanych do znieczulenia ogólnego).

Leki neuroleptyczne

Trójpierścieniowe środki przeciwdepresyjne mogą wzmacniać działanie tych leków (np. pochodne fenotiazyny) na żrenicę oka, ośrodkowy układ nerwowy, jelita i pęcherz moczowy.

Leki antycholinergiczne

Trójpierścieniowe środki przeciwdepresyjne mogą wzmacniać działanie tych leków (np. leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, leki przeciwhistaminowe, pochodne atropiny, pochodne biperydeny) na żrenicę oka, ośrodkowy układ nerwowy, jelita i pęcherz moczowy.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Równoczesne podawanie tych leków może prowadzić do addytywnego działania na układ serotonergiczny (patrz środki serotonergiczne).

Leki moczopędne

Stosowanie leków moczopędnych może prowadzić do hipokaliemii, która z kolei zwiększa ryzyko wydłużenia odstępu QT i wystąpienia *torsades de pointes*. Przed podaniem produktu leczniczego Anafranil SR 75 należy leczyć hipokaliemię (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

Środki serotonergiczne

Istnieje możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego, gdy klomipramina podawana jest wraz z lekami serotonergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub lit (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4). W przypadku fluoksetyny zaleca się zachowanie okresu wypłukiwania, który wynosi dwa do trzech tygodni przed leczeniem i po leczeniu fluoksetyną.

Interakcje farmakokinetyczne

Klomipramina jest głównie eliminowana z organizmu na drodze przemian metabolicznych. Główny szlak metaboliczny klomipraminy polega na demetylacji z utworzeniem czynnego metabolitu, *N*-demetyloklomipraminy, a następnie hydroksylacji i dalszym sprzęganiu zarówno *N*-demetyloklomipraminy, jak i macierzystego leku. W procesie demetylacji bierze udział kilka cytochromów P450, głównie CYP3A4, CYP2C19 i CYP1A2. Eliminacja obu czynnych komponentów zachodzi na drodze hydroksylacji, którą katalizuje CYP2D6.

Jednoczesne podawanie inhibitorów CYP2D6 może prowadzić nawet do około 3-krotnego zwiększenia stężenia obu czynnych komponentów, co spowalnia metabolizm debryzochiny/sparteiny. Jednoczesne podawanie inhibitorów CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia klomipraminy i zmniejszenia stężenia *N*-demetyloklomipraminy, co niekoniecznie wpływa na całkowitą farmakologię leku.

- W warunkach *in vivo* jednoczesne podawanie inhibitorów MAO, takich jak moklobemid, które są także silnymi inhibitorami CYP2D6, wraz z klomipraminą jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Leków przeciwyrtmicznych (takich jak chinidyna i propafenon), które są silnymi inhibitorami CYP2D6, nie powinno się stosować w skojarzeniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.
- Leki z grupy SSRI, które są inhibitorami CYP2D6, takie jak fluoksetyna, paroksetyna lub sertralina i innych, w tym CYP1A2 i CYP2C19 (np. fluwoksamina), mogą także zwiększać osoczowe stężenia klomipraminy, z towarzyszącymi działaniami niepożądanymi. W przypadku

jednoczesnego podawania fluwoksaminy stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym klomipraminy zwiększało się około 4-krotnie (a *N*-demetyloklomipraminy zmniejszało się około 2-krotnie). Patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4.

- Jednoczesne leczenie neuroleptykami (np. fenotiazynami) może powodować zwiększenie osoczowych stężeń trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, obniżenie progu drgawkowego i wystąpienie drgawek. Jednoczesne stosowanie z tiorydazyną może wywoływać ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Jednoczesne podawanie z antagonistą receptora histaminowego (H_2), cymetydyną (inhibitorem kilku enzymów P450, w tym CYP2D6 i CYP3A4), może zwiększać osoczowe stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, których dawki należy w takim przypadku zmniejszyć.
- Brak doniesień, aby estrogeny były inhibitorami CYP2D6, głównego enzymu biorącego udział w eliminacji klomipraminy i dlatego nie oczekuje się wystąpienia interakcji. W kilku przypadkach jednoczesnego podawania dużej dawki estrogeny (50 mikrogramów na dobę) i trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego – imipraminy odnotowano jednak nasilone działania niepożądane i odpowiedź terapeutyczną. Zależność między tymi przypadkami a klomipraminą i mniejszymi dawkami estrogenów jest niejasna. Zaleca się monitorowanie odpowiedzi terapeutycznej na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne stosowane jednocześnie z dużymi dawkami estrogenów (50 mikrogramów na dobę); w takich przypadkach konieczna może okazać się modyfikacja dawki leku.
- Metylfenidat może także zwiększać stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, potencjalnie hamując ich metabolizm; konieczne może okazać się zmniejszenie dawki trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego.
- Niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie przeciwzkrzepowe leków z grupy kumaryny, takich jak warfaryna, a efekt ten może zachodzić przez hamowanie ich metabolizmu (CYP2C9). Brak dowodów na zdolność klomipraminy do hamowania metabolizmu leków przeciwzkrzepowych, takich jak warfaryna, jednakże w przypadku stosowania leków tej klasy zaleca się uważne kontrolowanie parametrów protrombinowych krwi.
- Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że indukują enzymy cytochromu P450, w szczególności CYP3A4, CYP2C19, i (lub) CYP1A2, może nasilać metabolizm i zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Anafranil SR 75.
- Leki indukujące CYP3A i CYP2C, takie jak ryfampicyna lub leki przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina), mogą zmniejszać stężenia klomipraminy.
- Znane czynniki indukujące CYP1A2 (np. nikotyna/składniki dymu papierosowego), zmniejszają osoczowe stężenia trójpierścieniowych leków. U palaczy stężenia klomipraminy w stanie stacjonarnym były dwukrotnie mniejsze niż u osób niepalących (stężenie *N*-demetyloklomipraminy było niezmienione).

Klomipramina jest także inhibitorem aktywności CYP2D6 (utlenianie sparteiny) w warunkach *in vitro* ($K_i = 2,2$ mikroM) oraz *in vivo* i dlatego może powodować zwiększenie stężeń jednocześnie podawanych związków głównie usuwanych przez CYP2D6 u osób z fenotypem warunkującym szybki metabolizm.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Anafranil SR 75 w ciąży jest ograniczone. Zaobserwowano pojedyncze przypadki wskazujące na możliwy związek między stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a wystąpieniem działań niepożądanych (zaburzeń rozwojowych) u płodu, dlatego produktu leczniczego Anafranil SR 75 nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem przypadków, gdy oczekiwane korzyści związane z podawaniem leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

U noworodków, których matki przyjmowały trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w ciąży aż do porodu, obserwowano objawy nagłego odstawienia leku, takie jak: duszność, śpiączkę, kolki brzuszne, drażliwość, niedociśnienie lub nadciśnienie, drżenie lub skurcze podczas pierwszych godzin lub dni

zycia. Aby zapobiec takim objawom, produkt leczniczy Anafranil SR 75 należy stopniowo odstawić, przynajmniej na 7 tygodni przed spodziewanym terminem porodu, gdy pozwala na to stan pacjentki.

Karmienie piersią

Substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym Anafranil SR 75 przenika do mleka matki, z tego względu produkt należy stopniowo odstawić lub przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Anafranil SR 75 powinni zostać ostrzeżeni o możliwości zmniejszenia ostrości widzenia, uczucia senności oraz innych objawach ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy unikać prowadzenia pojazdów, obsługi maszyn lub wykonywania jakichkolwiek czynności wymagających szczególnej koncentracji. Pacjenci powinni być także ostrzeżeni, że spożycie alkoholu lub przyjmowanie innych leków może potęgować ww. objawy (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są zwykle łagodne i przemijające, ustępują w miarę trwania leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Nie zawsze mają one związek ze stężeniem leku w osoczu lub jego dawką. Często trudno odróżnić poszczególne działania niepożądane od objawów depresji, takich jak: zmęczenie, zaburzenia snu, pobudzenie, lęk, zaparcie oraz suchość błony śluzowej jamy ustnej. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji neurologicznych lub psychicznych, produkt leczniczy Anafranil SR 75 należy odstawić.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwi na działanie antycholinergiczne, działanie na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Ich zdolność do metabolizowania oraz eliminacji leków może być zmniejszona, co prowadzi do ryzyka wystąpienia większych stężeń leków w osoczu po podaniu dawek terapeutycznych.

Działania niepożądane uszeregowano, począwszy od najczęściej występujących, według następującej konwencji:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10000$)
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: senność, zmęczenie, niepokój, wzmożony apetyt.

Często: majaczenie, splątanie, dezorientacja, omamy (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku oraz z chorobą Parkinsona), stany lękowe, pobudzenie, zaburzenia snu, stan pobudzenia maniakalnego, agresywność, zaburzenia pamięci, depersonalizacja, nasilenie depresji, zaburzenia koncentracji, bezsenność, koszmary nocne, ziewanie.

Niezbyt często: uczynnienie objawów psychotycznych.

Częstość nieznana: proces wyobrażeń samobójczych, zachowania samobójcze.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ospałość, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, drgawki.

Często: zaburzenia mowy, parestezje.

Niezbyt często: ataksja.

Bardzo rzadko: zmiany w zapisie EEG.

Zaburzenia oka

Bardzo często: zaburzenia akomodacji, zamazane widzenie.

Często: rozszerzenie źrenic.

Bardzo rzadko: jaskra.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: zaburzenia oddawania moczu.

Bardzo rzadko: zatrzymanie moczu.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne.

Niezbyt często: wzrost ciśnienia krwi.

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz zatokowy, kołatanie serca, klinicznie nieistotne zmiany w zapisie EKG (zmiany dotyczące odstępu ST i załamka T) u pacjentów z prawidłową czynnością serca.

Niezbyt często: niemiaryowość.

Rzadko: zaburzenia przewodzenia (np. poszerzenie zespołu QRS, wydłużenie odstępu QT, zmiany odstępu PQ, blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego, *torsades de pointes*, szczególnie u pacjentów z hipokaliemią).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia.

Często: wymioty, dolegliwości brzuszne, biegunka, brak łaknienia.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: drgawki kloniczne mięśni.

Często: osłabienie mięśni, wzmożone napięcie mięśni.

Częstość nieznana: złamania.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki.

Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: nadmierne pocenie się.

Często: alergiczne odczyny skórne (wysypka, pokrzywka), wrażliwość na światło, światł.

Bardzo rzadko: obrzęk (miejscowy lub uogólniony), utrata włosów.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia libido, zaburzenia potencji.

Często: mlekotok, powiększenie piersi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zaburzenia smaku, szum uszny, uderzenia gorąca.

Bardzo rzadko: hyperpyreksja.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zapalenie pęcherzyków płucnych na tle alergicznym (zapalenie płuc) z eozynofilią lub bez eozynofilii, układowe reakcje anafilaktyczne lub rzekomooanafilaktyczne, w tym niedociśnienie.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia, eozynofilia, plamica.

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększenie masy ciała.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki wystąpienia procesów wyobrażeń i zachowań samobójczych obserwowano podczas leczenia klomipraminą lub w krótkim czasie po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Działania grupy

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie na pacjentach w wieku 50 lat i powyżej, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. SSRI) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm prowadzący do wystąpienia tego ryzyka nie jest znany.

Objawy odstawienne

Następujące objawy występują zwykle po nagłym odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, bezsenność, ból głowy, nerwowość oraz lęk (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania produktu leczniczego Anafranil SR 75 są podobne do tych, które występują po przedawkowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Do głównych powikłań należą nieprawidłowości ze strony serca oraz zaburzenia neurologiczne. Przypadkowe przyjęcie jakiegokolwiek ilości leku przez dziecko należy uważać za ciężkie przedawkowanie, potencjalnie śmiertelne.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Objawy przedawkowania pojawiają się zwykle w ciągu 4 godzin po przyjęciu leku i osiągają maksymalne natężenie po 24 godzinach. Z powodu przedłużonego wchłaniania leku (działanie antycholinergiczne), długiego okresu półtrwania oraz krążenia wątrobowo-jelitowego, zagrożenie może trwać przez 4 do 6 dni. Można zaobserwować następujące objawy:

Ośrodkowy układ nerwowy

Senność, osłupienie, śpiączka, ataksja, niepokój, pobudzenie, wzmożenie odruchów, sztywność mięśni oraz ruchy mimowolne, skrzęcające, drgawki.

Układ sercowo-naczyniowy

Niedociśnienie, częstoskurcz, niemiaryowość, przedłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes*, zaburzenia przewodzenia, wstrząs, niewydolność serca; w bardzo rzadkich przypadkach zatrzymanie akcji serca.

Mogą także wystąpić: hamowanie czynności ośrodka oddechowego, sinica, wymioty, gorączka, rozszerzenie źrenic, pocenie się oraz skąpomocz lub bezmocz.

Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum, a leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Pacjenci, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę produktu leczniczego Anafranil SR 75, zwłaszcza dzieci, powinni być hospitalizowani oraz pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 72 godziny.

Jeśli pacjent jest przytomny, należy próbować usunąć lek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeżeli pacjent jest nieprzytomny, przed przystąpieniem do płukania żołądka należy zapewnić drożność dróg oddechowych przez intubację dotchawiczą, nie wywołując wymiotów. Takie postępowanie można zastosować do 12 godzin po przedawkowaniu leku lub nawet później, ponieważ antycholinergiczne działanie produktu leczniczego Anafranil SR 75 może opóźniać opróżnianie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może zmniejszyć wchłanianie leku.

Leczenie objawowe polega na ciągłym monitorowaniu czynności serca, badaniu gazometrycznym i monitorowaniu stężeń elektrolitów oraz, w razie konieczności, na zastosowaniu środków doraźnej pomocy medycznej, takich jak: leczenie przeciwdrgawkowe, sztuczne oddychanie i resuscytacja. Ze względu na doniesienia, że fizostygmina może powodować ciężką bradykardię, zatrzymanie akcji serca oraz drgawki, nie zaleca się jej podawania w przypadkach przedawkowania produktu leczniczego Anafranil SR 75. Zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej nie przynosi pożądanych efektów, ze względu na małe stężenia klomipraminy w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin.
Kod ATC: N06A A04

Mechanizm działania

Uważa się, że działanie terapeutyczne klomipraminy polega na hamowaniu zwrotnego wychwyty noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT), uwalnianych do szczelin synaptycznych, przy czym ważniejszym spośród wyżej wymienionych działań jest hamowanie zwrotnego wychwyty 5-HT. Klomipramina ma szeroki zakres działania, w tym właściwości α_1 -adrenolityczne, cholinolityczne, przeciwhistaminowe oraz przeciwserotoninergiczne (blokowanie receptora 5-HT).

Działanie farmakodynamiczne

Klomipramina działa na wszystkie komponenty zespołu depresyjnego, w tym na spowolnienie psychomotoryczne, obniżony nastrój oraz lęk. Odpowiedź kliniczna jest zwykle obserwowana po 2–3 tygodniach leczenia.

Klomipramina wykazuje również specyficzne działanie w zespołach natręctw, odmienne od działania przeciwd depresyjnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Klomipramina jest całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego. Ze względu na efekt pierwszego przejścia w wątrobie, prowadzącego do powstania demetyloklomipraminy, biodostępność układowa klomipraminy wynosi około 50%. Spożycie pokarmu nie wpływa w istotny sposób na dostępność biologiczną klomipraminy. Może ono jedynie lekko opóźniać początek wchłaniania klomipraminy, a zatem także wydłużać czas, po którym osiągnane są maksymalne stężenia. Tabletki powlekane i tabletki o przedłużonym uwalnianiu są równoważne biologicznie w odniesieniu do ilości wchłanianej klomipraminy.

W czasie przyjmowania doustnej postaci produktu leczniczego Anafranil SR 75, w stałej dawce dobowej, stężenia klomipraminy w osoczu w stanie stacjonarnym różnią się znacznie u poszczególnych pacjentów. Po podaniu dobowej dawki 75 mg w postaci tabletek powlekanych 25 mg (3 x na dobę) lub w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 75 mg (1 x na dobę), stężenie klomipraminy w osoczu w stanie stacjonarnym mieściło się w zakresie od około 20 ng/ml do 175 ng/ml.

Stężenia aktywnego metabolitu, demetyloklomipraminy, w stanie stacjonarnym mają podobny zakres, jednak po podaniu 75 mg klomipraminy na dobę, są one o 40–85% większe niż stężenia klomipraminy.

Dystrybucja

Klomipramina wiąże się z białkami osocza w 97,6%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 12–17 l/kg masy ciała. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynoszą około 2% stężeń w osoczu. Klomipramina przenika do mleka matki, osiągając stężenia zbliżone do stężeń w osoczu.

Metabolizm

Główny szlak metabolizmu klomipraminy polega na demetylacji z utworzeniem czynnego metabolitu, *N*-demetyloklomipraminy. *N*-demetyloklomipramina może powstawać w wyniku działania kilku enzymów P450, głównie CYP3A4, CYP2C19 i CYP1A2. Klomipramina i *N*-demetyloklomipramina są hydroksylowane do 8-hydroksyklomipraminy lub 8-hydroksy-*N*-demetyloklomipraminy. Aktywność 8-hydroksymetabolitów w warunkach *in vivo* nie została określona. Klomipramina jest także hydroksylowana w położeniu 2, a *N*-demetylo-klomipramina może ulegać dalszej demetylacji z utworzeniem didemetyloklomipraminy. 2- i 8-hydroksymetabolity są wydalone głównie w postaci glukuronidów w moczu. Eliminacja czynnych komponentów, klomipraminy i *N*-demetyloklomipraminy, przez utworzenie 2- i 8-hydroksyklomipraminy jest katalizowana przez CYP2D6.

Eliminacja

Klomipramina eliminowana jest z krwi ze średnim okresem półtrwania wynoszącym 21 godzin (wahania w zakresie 12–36 godzin), a demetyloklomipramina eliminowana jest ze średnim okresem półtrwania wynoszącym 36 godzin.

Około dwie trzecie jednorazowo podanej dawki klomipraminy wydalą się z moczem w postaci związków sprzężonych, rozpuszczalnych w wodzie, a około jedna trzecia dawki jest wydalana z kałem. Ilość klomipraminy i *N*-demetyloklomipraminy wydalonej z moczem w postaci niezmienionej wynosi odpowiednio, około 2% i 0,5% podanej dawki.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na zmniejszony klirens metaboliczny, stężenia klomipraminy w osoczu po podaniu jakiegokolwiek dawki są większe niż u pacjentów z młodszych grup wiekowych. Nie ustalono wpływu zaburzenia czynności wątroby i nerek na właściwości farmakokinetyczne klomipraminy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zgodnie z dostępnymi danymi klomipramina nie wykazuje właściwości mutagennych, rakotwórczych lub teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Eudragit NE 30 D
Wapnia stearynian
Krzemionka koloidalna

Skład otoczki:

Hypromeloza
Makroglicerolu hydroksystearynian (Kremofor RH 40)
Żelaza tlenek czerwony
Talk

Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak informacji na temat niezgodności fizycznych i chemicznych danego leku z innymi lekami, z którymi mógłby być mieszany i równocześnie stosowany.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w pudełku tekturowym: 20 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu (2 blistry po 10 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tabletki powlekane o przedłużanym uwalnianiu Anafranil SR 75 mogą być dzielone na pół, w celu indywidualnego dostosowania dawki. Nie należy ich rozgryzać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2951

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

14.04.1994 r. / 23.08.1999 r. / 28.10.2004 r. / 16.02.2005 r. / 19.04.2007 r. / 02.02.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

TEVA
Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Kierownik ds. Rejestracji Leków
Agnieszka Dziukala