
SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



Anafranil[®], obložena tableta, 25 mg
Pakovanje: blister, 3x10 obloženih tableta

Proizvođač: **NOVARTIS FARMA S.P.A.**

Adresa: **Via Provinciale Schito 131 , Torre Annunziata, Italija**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.
BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**

Adresa: **Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd**

Napomena: △ prazan trougao u boji teksta, ▲ pun trougao crvene boje i § simbol paragrafa u boji teksta (Član 83. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Službeni glasnik RS", br. 41/2011 od 10.6.2011. godine)).

1. IME LEKA

△

Anafranil, 25 mg, obložene tablete

INN: Klomipramin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca leka Anafranil je klomipramin-hidrohlorid.

Jedna obložena tableta sadrži 25 mg klomipramin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; saharoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugle bikonveksne obložene tablete svetložute boje, praktično bez mirisa, sa oznakama braon boje “CG” na jednoj i “FH” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Terapija depresivnih stanja različite etiologije i simptomatologije.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj.

Fobija i panični napadi.

Katapleksije pridružene narkolepsiji.

Deca i adolescenti

Opsesivno-kompulzivni poremećaj kod dece i adolescenata uzrasta 10-17 godina samo kada prethodna kognitivna bihevioralna terapija i terapija SSRI (selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina), nije pokazala odgovarajuće rezultate. Trajanje terapije najduže 8 nedelja.

Kod dece i adolescenata ne postoji dovoljno dokaza o bezbednosti i efikasnosti leka Anafranil za terapiju depresivnih stanja različite etiologije i simptomatologije, fobija i paničnih poremećaja i katapleksije koja prati narkolepsiju.

Zbog toga se kod ovih indikacija ne preporučuje upotreba leka Anafranil kod dece i adolescenata (od 0 do 17 godina starosti).

4.2. Doziranje i način primene

Pre započinjanja terapije lekom Anafranil, mora se regulisati hipokalijemija (videti odeljak 4.4).

Doziranje i način upotrebe treba da budu prilagođeni stanju svakoga pacijenta ponaosob. Cilj je da se postigne optimalni efekat sa što je moguće nižim dozama, uz oprezno povećavanje istih, naročito kod starijih pacijenata i adolescenata koji generalno pokazuju jači odgovor na lek Anafranil od pacijenata srednje starosne dobi.

Kao posebna mera opreza u odnosu na moguće produženje QT intervala i serotonergičku toksičnost, savetuje se istrajnost u primeni preporučenih doza, a bilo koje povećanje doze treba da bude praćeno merama opreza u slučaju da se istovremeno primenjuju lekovi koji produžavaju QT interval ili drugi serotonergički lekovi (videti odeljak 4.4 i 4.5).

Depresija, opsesivno – kompulzivni poremećaj i fobije

Započeti terapiju sa jednom obloženom tabletom od 25 mg 2-3 puta dnevno. Dnevnu dozu povećavati postepeno, na primer 25 mg svakih nekoliko dana (zavisno od toga kako se lek podnosi), do 4-6 tableta od 25 mg tokom prve nedelje lečenja. Kod teških slučajeva ovakvo doziranje može se povećavati do maksimalnih 250 mg dnevno. Kada se uspostavi jasno poboljšanje, prilagoditi dnevnu dozu dozi održavanja od oko 2-4 obložene tablete od 25 mg.

Panični napadi, agorafobija

Početi sa 1 tabletom od 10 mg dnevno. Zavisno od toga kako se lek podnosi, povećavati dozu dok se ne dobije željeni odgovor. Potrebna dnevna doza varira uglavnom od pacijenta do pacijenta, i kreće se između 25 i 100 mg.

Ukoliko je neophodno, može se povećati do 150 mg. Preporučljivo je da se lečenje ne prekida najmanje 6 meseci, a kod doze održavanja da se smanjuje lagano tokom ovog perioda.

Ukoliko Vam je potrebna manja doza od 25 mg, koristite dostupan lek manje jačine.

Katapleksija udružena sa narkolepsijom

Dnevna doza od 25 – 75 mg.

Stariji pacijenti

Početi terapiju sa 1 tabletom od 10 mg dnevno. Postepeno povećavati dozu do optimalnog nivoa od 30 – 50 mg dnevno, što treba postići nakon 10 dana i potom održavati do kraja terapije.

Deca i adolescenti starosti 10 do 17 godina

Opsesivno-kompulzivni sindromi

Početna doza je 25 mg dnevno, i treba je postepeno povećavati (takođe u podeljenim dozama) tokom prve dve nedelje, ukoliko se dobro podnosi do dnevnog maksimuma od 3 mg/kg, ili 100 mg, uzima se manja doza. Posle toga, doza se može povećavati postupno tokom narednih nekoliko nedelja do dnevnog maksimuma od 3 mg/kg ili 200 mg, uzima se manja doza. Maksimalno trajanje terapije je 8 nedelja.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na klomipramin ili bilo koju od pomoćnih supstanci, ili ukrštena osetljivost na triciklične antidepresive dibenzazepinske grupe.
- Skorašnji infarkt miokarda.
- Bilo koji stepen srčanog bloka ili druge srčane aritmije.
- Manija.
- Teško oboljenje jetre.
- Glaukom uskog ugla.
- Retencija urina.
- Anafranil se ne sme davati u kombinaciji, ili 3 nedelje pre ili posle terapije MAO inhibitorima (videti odeljak 4.5).
- Istovremena terapija sa selektivnim, reverzibilnim MAO-A inhibitorima, kao što je moklobemid, takođe je kontraindikovana.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Samoubistvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršavanje

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i samoubistva (događaji vezani za samoubistvo). Ovaj rizik je prisutan dok ne dođe do značajne remisije. Kako do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja ili više nedelja terapije, pacijenta treba pažljivije pratiti dok ne dođe do poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo je da se rizik od samoubistva može povećati u ranom stadijumu oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje Anafranil, takođe mogu biti povezana sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa samoubistvom. Dodatno, ova stanja mogu biti komorbiditeti sa većinom depresivnih poremećaja. Kod terapije pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima treba biti podjednako oprezan kao i kod terapije pacijenata sa depresivnim poremećajem.

Pacijenti sa anamnestičkim podacima o događajima povezanim sa samoubistvom, ili kod kojih se javlja značajan nivo suicidalnih ideja pre početka terapije, imaju povećan rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva, i trebalo bi ih pažljivo pratiti tokom terapije. Meta analizom placebo kontrolisanih kliničkih studija antidepresivnih lekova kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazan je povećan rizik od suicidalnog ponašanja sa antidepresivima u poređenju sa placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina starosti.

Treba pažljivo sprovesti nadzor pacijenata, a posebno onih sa povećanim rizikom tokom terapije, naročito na početku terapije i pri promeni doze. Pacijente (i oni koji se brinu o pacijentima) treba upozoriti o potrebi praćenja kliničkog pogoršavanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promena u ponašanju i da pri tom potraže savet od lekara odmah nakon pojave tih simptoma.

Primena kod dece i adolescenata (0-17 godina starosti)

Anafranil ne treba koristiti u terapiji depresivnih stanja, fobija i katapleksije povezane sa narkolepsijom kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.1).

Antidepresivi povećavaju rizik od ponašanja povezanog sa samoubistvom (pokušaj samoubistva ili suicidalne misli), i neprijateljsko raspoloženje (predominantno agresija, protivničko ponašanje i ljutnja) bili su češće zapaženi u kliničkim ispitivanjima kod dece i adolescenata lečenih antidepresivima u poređenju sa placebom. Ako je na osnovu kliničke potrebe, odluka za sprovođenje terapije ipak doneta, pacijenta treba pažljivo pratiti ako se jave suicidalni simptomi. Dodatno, nema dugotrajnih bezbednosnih podataka kod dece i adolescenata koji se tiču rasta, sazrevanja i razvoja kognitivnog ponašanja.

Porodice i one koji se brinu o pacijentima, bilo da su to deca ili adolescenti koji su na terapiji antidepresivima zbog psihijatrijskih ili nepsihijatrijskih indikacija, treba upozoriti na potrebu za praćenjem pacijenata kada se radi o pojavi drugih psihijatrijskih simptoma (videti odeljak 4.8), pojavi suicida, i da takve simptome odmah prijave lekaru.

Recepte za Anafranil treba propisati za najmanju količinu tableta u skladu sa dobro vođenom terapijom, da bi se smanjio rizik od predoziranja.

Kod ovih pacijenata treba razmotriti izmenu terapijskog režima uključujući mogućnost prekida terapije, posebno ako su promene teške, sa naglim početkom, ili nisu deo već utvrđenih simptoma pacijenta.

Druga psihijatrijska dejstva

Kod mnogih pacijenata sa paničnim poremećajem dolazi do pojačane anksioznosti u početku terapije antidepresivima. Ovakvo paradoksalno početno povećanje anksioznosti najizraženije je u toku prvih nekoliko dana terapije i uglavnom se smiruje u periodu od 2 nedelje.

Aktivacija psihoze uočena je u pojedinim slučajevima kod pacijenata sa shizofrenijom koji dobijaju triciklične antidepresive.

Postoje izveštaji o pojavi hipomaničnih i maničnih epizoda tokom depresivne faze kod pacijenata sa cikličnim afektivnim poremećajima, a koji su na terapiji tricikličnim antidepresivima. U takvim slučajevima možda će biti neophodno smanjivanje doze ili ukidanje leka Anafranil, i ordiniranje odgovarajućeg antipsihotičkog leka. Posle smirivanja ovakvih epizoda, terapija niskom dozom leka Anafranil može biti obnovljena ukoliko je indikovano.

Kod predisponiranih pacijenata triciklični antidepresivi mogu izazvati farmakološke (delirantne) psihoze, naročito noću. Ovakve psihoze prestaju nekoliko dana po ukidanju leka.

S obzirom na to da se poboljšanja u depresiji ne moraju javiti u toku prve dve do četiri nedelje terapije, pacijente treba pažljivo pratiti tokom ovog perioda.

Stariji pacijenti su posebno podložni razvoju neželjenih dejstava, naročito agitacije, konfuzije i posturalne hipotenzije.

Srčani i vaskularni poremećaji

Anafranil treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa kardiovaskularnim poremećajima, posebno kod pacijenata sa kardiovaskularnom insuficijencijom, poremećajima sprovođenja (npr. atrioventrikularnim blokom I do III stepena), aritmijama. Praćenje srčanih funkcija i EKG indikovani su kod ovih pacijenata.

Može postojati rizik od produženja QT segmenta i *torsades de pointes*, naročito pri dozama koje su veće od terapijskih ili koncentracije klomipramina u plazmi koja je veća od terapijskih, kao što je slučaj kod istovremene primene selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI). Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu lekova koji mogu prouzrokovati akumulaciju klomipramina. Isto tako treba izbegavati istovremenu primenu lekova koji mogu dovesti do produženja QT intervala (videti odeljak 4.5). Utvrđeno je da je hipokalijemija faktor rizika za produženje QT segmenta i *torsades de pointes*. Stoga je potrebno dati terapiju za hipokalijemiju pre započinjanja lečenja lekom Anafranil (videti odeljak 4.5).

Pre započinjanja terapije savetuje se provera krvnog pritiska pacijenta, jer pojedinci sa hipotenzijom ili labilnom cirkulacijom mogu imati pad krvnog pritiska kao reakciju na lek.

Serotoninski sindrom

Uzimajući u obzir rizik od serotonergičke toksičnosti preporučuje se pridržavanje predloženog doziranja. Serotoninski sindrom sa simptomima kao što su hiperpireksija, mioklonus, agitacija, epileptički napad, delirijum i koma, može se javiti kada se klomipramin primenjuje sa serotonergičkim lekovima iz grupe SSRI, SNaRI, tricikličnim antidepresivima ili litijumom. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu lekova koji mogu prouzrokovati akumulaciju klomipramina (videti odeljak 4.2 i 4.5). Pre i posle lečenja fluoksetinom savetuje se period oslobađanja iz organizma (*washout period*) u trajanju od 2-3 nedelje.

Konvulzije

Triciklični antidepresivi poznati su po efektu smanjenja konvulzivnog praga, te Anafranil treba primenjivati sa naročitim oprezom kod pacijenata sa epilepsijom i drugim predisponirajućim faktorima, kao što su na primer oštećenja mozga različite etiologije, istovremena primena neuroleptika, apstinencijalni sindrom kod alkoholizma ili lekova sa antikonvulzivnim svojstvima (na primer benzodiazepini). Pokazalo se da pojava grčeva zavisi od doze. Zbog toga preporučenu ukupnu dnevnu dozu leka Anafranil ne bi trebalo prekoračiti.

Primena leka Anafranil uz elektrokonvulzivnu terapiju sprovodi se samo uz poseban nadzor.

Antiholinergička dejstva

Zbog toga što poseduje antiholinergička svojstva, Anafranil treba oprezno primenjivati kod pacijenata kod kojih postoje podaci o postojanju povećanog intraokularnog pritiska, glaukoma uskog ugla ili urinarne retencije (na primer kod bolesti prostate).

Zbog antiholinergičkih svojstava koja dovode do smanjenja lakrimacije i akumulacije mukoidnog sekreta, triciklični antidepresivi mogu izazvati oštećenje epitela rožnjače kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva.

Posebne terapijske grupe pacijenata

Prilikom davanja tricikličnih antidepresiva potrebno je posebno obratiti pažnju na pacijente sa teškim oboljenjima jetre i tumorima srži nadbubrežne žlezde (na primer feohromocitom, neuroblastom), s obzirom na to da kod takvih pacijenata njihova primena može dovesti do pojave hipertenzivne krize.

Treba biti oprezan kod pacijenata sa hipertireozom ili pacijenata koji uzimaju lekove za lečenje tireoidne žlezde s obzirom na to da može doći do pogoršanja neželjenih dejstava na srce.

Savetuje se praćenje funkcije srca i jetre tokom dugotrajne terapije lekom Anafranil. Kod pacijenata sa oboljenjima jetre i bubrega preporučuje se povremena kontrola vrednosti enzima jetre i bubrežne funkcije.

Prijavljeno je povećanje broja karijesa zuba tokom dugotrajne terapije tricikličnim antidepresivima. Stoga se preporučuju redovne stomatološke kontrole tokom dugotrajne terapije.

Treba biti oprezan kod pacijenata sa hroničnom konstipacijom. Triciklični antidepresivi mogu izazvati paralitički ileus posebno kod starijih i nepokretnih pacijenata.

Kod odraslih pacijenata, triciklični antidepresivi mogu izazvati psihoze (delirijumske) usled farmakološkog dejstva leka, obično u toku noći. One nestaju u prvih nekoliko dana po prekidu uzimanja leka.

Savetuje se kontrola funkcije srca i EKG kod starijih pacijenata.

Broj belih krvnih ćelija

Iako samo u izolovanim slučajevima postoje izveštaji o promeni broja belih krvnih ćelija pri primeni leka Anafranil, preporučuju se povremene kontrole broja belih krvnih ćelija i praćenje simptoma kao što su groznica i bol u grlu, naročito u periodu prvih nekoliko meseci terapije. Isto se preporučuje tokom dužeg lečenja.

Anestezija

Pri primeni opšte ili lokalne anestezije, anesteziolog treba da zna da je pacijent primao Anafranil i da bude upoznat sa mogućim interakcijama (videti odeljak 4.5).

Prekid terapije

Nagli prekid terapije treba izbegavati zbog moguće pojave neželjenih dejstava. Ukoliko se donese odluka o prekidu terapije, lek bi trebalo ukinuti brzo koliko je to moguće, međutim potrebno je biti svestan da nagli prekid može biti povezan sa pojavom određenih simptoma (videti odeljak 4.8).

Anafranil, obložene tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Anafranil, obložene tablete sadrže saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije koje dovode do kontraindikacije

MAO inhibitori

Ne sme se davati Anafranil najmanje 3 nedelje po prekidanju terapije sa MAO inhibitorima (postoji rizik od razvijanja teških simptoma koji su deo serotoninškog sindroma, kao što su hipertenzivna kriza, hiperpireksija,

mioklonus, uznemirenost, epileptični napadi, delirijum i koma). Isto važi i kod primene MAO inhibitora nakon prethodne terapije lekom Anafranil. U oba slučaja lekove na početku treba davati u malim postepeno rastućim dozama uz praćenje efekata. Postoje dokazi koji sugerišu da se Anafranil može davati već posle 24 časa od primene reverzibilnih MAO-A inhibitora kao što je moklobemid, ali ukoliko se MAO-A inhibitor daje nakon primene leka Anafranil mora se sačekati da prođe tronedeljni period eliminacije leka iz organizma.

Interakcije lekova uzrokovane istovremenom upotrebom koja nije preporučljiva

Diuretici

Diuretici mogu dovesti do hipokalijemije, koja zatim povećava rizik od produženja QT intervala i *torsade de pointes*. Stoga treba dati terapiju za hipokalijemiju pre primene leka Anafranil (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Hinidin

Triciklični antidepresivi ne treba da se koriste u kombinaciji sa antiaritmikima hinidinskog tipa.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs)

SSRIs koji inhibiraju CYP2D6, kao što je fluoksetin, paroksetin, sertralin; i CYP1A2 i CYP2C19 (npr. fluvoksamin), mogu takođe povećati koncentraciju klomipramina u plazmi, što može dovesti do neželjenih dejstava. Ravnotežne koncentracije klomipramina u krvi se povećavaju približno 4 puta pri istovremenoj upotrebi sa fluvoksaminom (N-desmetilklomipramin se smanji približno 2 puta). Dodatno, istovremena upotreba SSRI može dovesti do aditivnih efekata na serotonergički sistem (videti deo serotoninski lekovi) (videti odeljak 4.2.).

Serotoninski lekovi

Moguća je pojava serotoninskog sindroma kada se Anafranil primenjuje istovremeno sa drugim serotonergičkim lekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNaRI), triciklični antidepresivi ili litijum (videti odeljak 4.2 i 4.4). Kod fluoksetina savetuje se period eliminacije leka iz organizma od 2-3 nedelje pre i posle terapije.

Interakcije koje treba uzeti u obzir

Interakcije koje dovode do povećanja dejstva leka Anafranil

Oralni fungicidi, terbinafin

Istovremeno davanje leka Anafranil sa terbinafinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, može da dovede do povećane izloženosti i akumulacije klomipramina i njegovih N-demetilovanih metabolita. Zbog toga će možda biti neophodno podešavanje doze leka Anafranil kada se daje istovremeno sa terbinafinom.

Cimetidin

Istovremena upotreba sa antagonistom histamin₂ (H₂)-receptora, cimetidinom (inhibitor pojedinih P450 enzima, uključujući CYP2D6 i CYP3A4), može dovesti do povećanja koncentracije tricikličnih antidepresiva u plazmi, zbog čega će biti neophodno smanjenje doze.

Oralni kontraceptivi

Nisu zabeležene interakcije prilikom hronične upotrebe oralnih kontraceptiva (15 ili 30 mikrograma dnevno etinil estradiola) i leka Anafranil (25 mg dnevno). Nije poznato da su estrogenski inhibitori CYP2D6, glavnog enzima klirensa klomipramina, zbog čega se ne očekuje njihova međusobna interakcija. Iako je u nekoliko slučajeva

prilikom primene visoke doze estrogena (50 mikrograma dnevno) i tricikličnog antidepresiva imipramina došlo do povećanja neželjenih dejstava i terapijskog odgovora, nije jasan značaj ovih slučajeva za zahteve primene klomipramina i nižih doza estrogena. Savetuje se praćenje terapijskog odgovora tricikličnih antidepresiva prilikom istovremene primene visokih doza estrogena (50 mikrograma dnevno) i možda će biti neophodno prilagođavanje doze.

Antipsihotici

Istovremeno davanje antipsihotika (npr. fenotiazina) može da dovede do povišene koncentracije tricikličnih antidepresiva u plazmi, snižavanja konvulzivnog praga i epileptičkih napada. Kombinacija sa tiorizadinom može da dovede do ozbiljnih srčanih aritmija.

Metilfenidat

Ovaj lek može povećati koncentraciju tricikličnih antidepresiva u plazmi, zbog čega će biti neophodno smanjenje doze.

Valproat

Istovremena upotreba valproata i klomipramina može uzrokovati inhibiciju CYP2C i/ili UGT enzima što dovodi do povećanih koncentracija klomipramina i desmetilklomipramina u serumu.

Grejpfrut, sok od grejpfruta ili sok od brusnice

Istovremena upotreba leka Anafranil i grejpfruta, soka od grejpfruta ili soka od brusnice može dovesti do povećanih koncentracija klomipramina u plazmi.

Interakcije koje dovode do smanjenja dejstva leka Anafranil

Rifampicin

Rifampicin, (induktor CYP3A i CYP2C enzima), može dovesti do smanjenja koncentracije klomipramina, budući da istovremena primena lekova koji indukuju enzime citohroma P450, posebno CYP3A4 i CYP2C19, može ubrzati metabolizam i smanjiti efikasnost leka Anafranil.

Antikonvulzivi

Antikonvulzivi (induktori CYP3A i CYP2C enzima) npr. barbiturati, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, mogu smanjiti koncentraciju klomipramina, budući da istovremena primena lekova koji indukuju enzime citohroma P450, posebno CYP3A4 i CYP2C19, mogu ubrzati metabolizam i smanjiti efikasnost leka Anafranil.

Pušenje cigareta

Poznati induktori CYP1A2 (npr. nikotin/komponente dima cigarete), smanjuju koncentraciju tricikličnih lekova u plazmi. Ravnotežne koncentracije klomipramina u plazmi kod pušača su 2 puta manje u poređenju sa nepušačima (nema promena u koncentraciji N-desmetilklomipramina).

Holestipol i holestiramin

Istovremena primena jonoizmenjivačkih smola kao što su holestiramin ili holestipol može smanjiti koncentraciju klomipramina u plazmi. Preporučuje se podešavanje doze klomipramina i smola, tako što će se lek primeniti 2 sata pre ili 4-6 sati nakon primene smola.

Kantarion

Istovremena primena leka Anafranil i kantariona tokom terapije, može smanjiti koncentraciju klomipramina u

plazmi.

Interakcije koje utiču na druge lekove

Antiholinergici

Triciklični antidepresivi mogu da potenciraju dejstvo ovih lekova (npr. fenotiazina, antiparkinsonika, antihistaminika, atropina, biperidena) u oku, centralnom nervnom sistemu, crevima i bešici.

Adrenergički blokatori

Anafranil može da umanja ili da poništi antihipertenzivne efekte gvanetidina, betanidina, rezerpina, klonidina i alfa-metildope. Stoga kod pacijenata koji zahtevaju komedikaciju za terapiju hipertenzije treba dati antihipertenzive iz drugih grupa (npr. vazodilatatore ili beta blokatore).

Depresori CNS-a

Triciklični antidepresivi mogu potencirati efekte alkohola i ostalih lekova iz grupe centralnih depresora (npr. barbiturata, benzodiazepina i opštih anestetika).

Simpatomimetici

Anafranil može da potencira kardiovaskularne efekte adrenalina, efedrina, izoprenalina, noradrenalina, fenilefrina i fenilpropanolamina (npr. oni koji se nalaze u lokalnim i opštim anestheticima i nazalnim dekonjestivima).

Antikoagulansi

Triciklični antidepresivi mogu da potenciraju antikoagulantni efekat kumarinskih lekova inhibicijom njihovog metabolizma preko jetre. Stoga se savetuje pažljivo praćenje protrombina u plazmi.

Lekovi koji mogu dovesti do porasta koncentracije klomipramina u plazmi ili koji produžavaju QT interval

Rizik od produžavanja QT intervala i *torsade de pointes* je verovatno povećan ako se Anafranil daje zajedno sa drugim lekovima koji mogu da izazovu produžavanje QT intervala. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena tih lekova sa lekom Anafranil (videti odeljak 4.4). Primeri obuhvataju određene antiaritmike, kao što su oni klase IA (hinidin, disopiramid i prokainamid) i klase III (amjodaron i sotalol), triciklične antidepresive (amitriptilin), određene tetraciklične antidepresive (maprotilin), određene antipsihotične lekove (fenotiazini i pimozid), određene antihistaminike (terfenadin), litijum, hinin i pentamidin. Ova lista nije potpuna. Rizik od produžavanja QT intervala i *torsade de pointes* se verovatno povećava ako se Anafranil daje istovremeno sa lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju klomipramina u plazmi. Anafranil se metaboliše preko citohroma P450 2D6 i koncentracija leka Anafranil u plazmi se može povećati lekovima koji su ili supstrati i/ili inhibitori ovih izoformi P450. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena ovih lekova sa lekom Anafranil (videti odeljak 4.4). Primeri lekova koji su supstrati ili inhibitori citohroma P450 2D6 uključuju antiaritmike, određene antidepresive uključujući SSRI, triciklične antidepresive i moklobemid, određene antipsihotike, beta-blokatore, inhibitore proteza, opioide, ekstazi (MDMA), cimetidin i terbinafin. Ova lista nije potpuna.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Žene u reproduktivnom periodu

Ne postoje podaci koji bi podržali posebne preporuke za žene u reproduktivnom periodu.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi leka Anafranil kod trudnica koji upućuju da može da potencijalno šteti

fetusu ili uzrokuje kongenitalne maformacije.

Kod novorođenčadi čije su majke uzimale triciklične antidepresive do porođaja zabeležena je pojava dispnee, letargije, kolike, iritabilnosti, hipotenzije ili hipertenzije, tremora ili spazama, tokom prvih nekoliko sati ili dana. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3.)

Anafranil se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena koje planiraju trudnoću i ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Aktivna supstanca leka Anafranil se izlučuje majčino mleko u malim količinama. Zbog toga se majkama koje doje savetuje prekid terapije lekom Anafranil ili prekid dojenja.

Plodnost

Klomipramin-hidrohlorid nije pokazao bilo kakav značajan uticaj na plodnost i opšte reproduktivne sposobnosti.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Pacijente koji dobijaju Anafranil treba upozoriti na moguću pojavu zamagljenog vida, i drugih nervnih i psihijatrijskih sličnih poremećaja kao što su pospanost, poremećaj pažnje, konfuzija, dezorijentacija, pogoršanje depresije, delirijum itd. (videti odeljak 4.8). Kada se pojave ovi simptomi, pacijenti ne smeju da voze, rukuju mašinama ili rade bilo šta drugo što zahteva budnost i brzo reagovanje. Pacijente takođe treba upozoriti da konzumiranje alkohola ili uzimanje drugih lekova mogu potencirati ove efekte (videti odeljak 4.5).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva obično su blaga i prolazna i nestaju tokom kontinuirane terapije ili sa smanjenjem doze. Neželjena dejstva nisu uvek u korelaciji sa koncentracijom leka u plazmi ili dozom. Često je teško razlikovati određena neželjena dejstva od simptoma depresije, kao što su zamor, poremećaj spavanja, agitacija, anksioznost, konstipacija i suvoća usta.

Ukoliko se jave teške neurološke i psihijatrijske komplikacije terapiju lekom Anafranil treba ukinuti.

Neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti, u skladu sa sledećom konvencijom: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100, < 1/10$), povremena ($\geq 1/1000, < 1/100$), retka ($\geq 1/10000, < 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Veoma retka	leukopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, eozinofilija
Kardiološki poremećaji	
Česta	sinusna tahikardija, palpitacije, ortostatska hipotenzija, klinički beznačajne izmene u EKG-u kod pacijenata sa normalnim kardiološkim statusom (npr. promene ST i T)
Povremena	aritmije, povećanje krvnog pritiska
Veoma retka	poremećaji sprovođenja (na primer proširenje QRS

	kompleksa, produženi QT interval, PQ izmene, blok grane snopa, <i>torsade de pointes</i> , posebno kod pacijenata sa hipokalijemijom).
Poremećaji na nivou uha i labrinta	
Česta	tinitus
Endokrini poremećaji	
Veoma retka	SNSAH (sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona).
Poremećaji na nivou oka	
Veoma česta	poremećaj akomodacije, zamagljen vid
Česta	midrijaza
Veoma retka	glaukom
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma česta	mučnina, suva usta, konstipacija
Česta	povraćanje, abdominalni poremećaji, dijareja
Optiši poremećaji i poremećaji na mestu primene	
Veoma česta	zamor
Veoma retka	edem (lokalni ili generalizovani), alopecija, hiperpireksija
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma retka	hepatitis sa žuticom ili bez žutice
Imunološki poremećaji	
Veoma retka	anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije uključujući hipoteziju
Laboratorijska ispitivanja	
Veoma česta	povećanje telesne mase
Česta	povećanje vrednosti transaminaza
Veoma retka	abnormalni elektroencefalogram
Nepoznata	povećanje koncentracije prolaktina u krvi ³
Poremećaji na nivou metabolizma i ishrane	
Veoma često	pojačan apetit
Česta	smanjen apetit
Poremećaji na nivou miščno-skeletnog i vezivnog tkiva	
Česta	mišićna slabost
Nepoznata	rabdomioliza (kao komplikacija neuroleptičkog malignog sindroma) ³
Poremećaji na nivou nervnog sistema	
Veoma česta	vrtohlavica, tremor, glavobolja, mioklonus, pospanost
Česta	poremećaji govora, parestezije, mišićna hipertoničnost, disgeuzija, poremećaj pamćenja, poremećaj pažnje
Povremena	konvulzije, ataksija
Veoma retka	neuroleptički maligni sindrom ¹
Nepoznato	serotoninski sindrom, ekstrapiramidalni simptomi (uključujući akatiziju i tardivnu diskineziju) ³
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma česta	nemir

Česta	stanje konfuzije, dezorijentisanost, halucinacije (naročito kod starijih pacijenata i pacijenata sa Parkinsonovom bolešću), anksioznost, agitacija, poremećaj spavanja, manija, hipomanija, agresivnost, depersonalizacija, pogoršanje depresije, nesanica, košmari, delirijum
Povremena	aktiviranje psihotičnih simptoma
Nepoznata	suicidalne ideje, suicidalno ponašanje ¹
Bubrežni i urinarni poremećaji	
Veoma česta	smetnje prilikom mokrenja
Česta	retencija urina
Poremećaji na nivou reproduktivnog sistema i dojki	
Veoma česta	poremećaj libida, erektilna disfunkcija
Česta	galaktoreja, uvećanje dojki
Nepoznato	nemogućnost ejakulacije, odložena ejakulacija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Česta	zevanje
Veoma retka	alveolarna alergija (pneumonitis) sa eozinofilijom ili bez eozinofilije
Poremećaji na nivou kože u subkutanog tkiva	
Veoma česta	hiperhidroza
Česta	alergijske reakcije kože (osip, urtikarija), fotosenzitivnost, svrab
Veoma retka	purpura
Vaskularni poremećaji	
Česta	naleti vrućine

¹ U postmarketinškom iskustvu veoma retko je prijavljen neuroleptički maligni sindrom iako nije potvrđena uzročna povezanost.

² Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja su prijavljeni tokom terapije lekom Anafranil ili rano posle prekida terapije (videti odeljak 4.4).

³ Ova neželjena dejstva su prijavljena u postmarketinškom iskustvu kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Anafranil

Simptomi sindroma obustave

Sledeći simptomi obično se javljaju nakon naglog prekida ili smanjivanja doze: mučnina, povraćanje, bol u truhu, dijareja, nesanica, glavobolja, nervoza i anksioznost (videti odeljak 4.4).

Klasni efekti

Epidemiološke studije, uglavnom sprovedene kod pacijenata starosti 50 godina i starijih, pokazale su povećan rizik od frakture kostiju kod pacijenata koji su uzimali lekove koji selektivno preuzimaju serotonin i triciklične antidepresive. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Starija populacija

Stariji pacijenti su posebno osetljivi na antiholinergičke, neurološke, psihijatrijske ili kardiovaskularne efekte. Njihova sposobnost metabolizma i eliminacije lekova može biti smanjena, što dovodi do rizika od povećane koncentracije leka u plazmi pri terapijskim dozama.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi predoziranja lekom Anafranil slični su onima uočenim kod drugih tricikličnih antidepresiva. Kardiološki poremećaji i neurološke smetnje glavne su komplikacije. Kod dece akcidentalnu ingestiju bilo koje količine leka, treba smatrati ozbiljnom sa potencijalnim smrtnim ishodom.

Znaci i simptomi

Simptomi se obično javljaju nakon 4 sata od ingestije i dostižu svoj maksimum u težini nakon 24 sata. Usled odložene resorpcije (antiholinergičko dejstvo), dugog poluvremena eliminacije i enterohepatičkog kruženja leka pacijent može biti pod rizikom od 4 do 6 dana.

Sledeći znaci i simptomi mogu se uočiti:

Centralni nervni sistem

Mogu se zabeležiti pospanost, stupor, koma, ataksija, nemir, agitiranost, pojačani refleksi, rigidnost miškulature, horeoatetozni pokreti, konvulzije, serotoniniski sindrom (npr. hipertenzivna kriza, hiperpireksija, mioklonus, delirijum i koma).

Kardiovaskularni sistem

Hipotenzija, tahikardija, produženje QT i aritmija uključujući *torsade de pointes*, poremećaj sprovođenja, šok, slabost srca, a u veoma retkim slučajevima i zastoj srca.

Respiratorna depresija, cijanoza, povraćanje, groznica, midrijaza, mogu se javiti i znojenje i oligurija ili anurija.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot, i terapija je suštinski simptomatska i suportivna.

Osobe za koje se sumnja da su predozirane lekom Anafranil, naročito deca, treba da budu hospitalizovane i zadržane na intenzivnom posmatranju najmanje 72 sata.

Lavažu želuca ili indukciju povraćanja treba sprovesti što pre, ukoliko je pacijent budan. Ako pacijent nije budan, treba obezbediti prohodnost vazdušnih puteva, preko endotrahealnog tubusa sa manžetnom pre započinjanja lavaže, ali se povraćanje ne indukuje. Ovakve mere se preporučuju do 12 i više sati nakon predoziranja, s obzirom na to da antiholinergička dejstva leka mogu usporiti pražnjenje želuca. Davanje medicinskog uglja može pomoći da se smanji resorpcija leka.

Terapija *torsade de pointes*

Ako se *torsade de pointes* pojavi tokom terapije lekom Anafranil, lek treba obustaviti i korigovati hipoksiju, elektrolitne abnormalnosti i acido-bazni poremećaj. Perzistentne *torsade de pointes* se mogu lečiti magnezijum-sulfatom 2 g (20 mL 10% rastvora) intravenski tokom 30-120 sekundi, ponovljeno dva puta u intervalu od 5-15 minuta ako je neophodno. Alternativno, ako ove metode nisu uspešne, aritmija se može poništiti povećanjem srčane frekvence. Ovo se može postići atrijskim i ventrikularnim pejsingom ili infuzijom isoprenalina (isproterenola) da bi se postigla srčana frekvencija od 90-110 otkucaja/minuti. *Torsade de pointes* se obično ne rešavaju antiaritmikima dok lekovi koji produžavaju QT interval (npr. amjodaron, hinidin) mogu da je pogoršaju.

Budući da postoje podaci da fizostigmin može izazvati tešku bradikardiju, asistole i epileptične napade, njegova upotreba ne preporučuje se u slučajevima predoziranja lekom Anafranil.

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza nemaju efekta zbog niske koncentracije klomipramina u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici. Neselektivni inhibitori preuzimanja monoamina

ATC kod: N06AA04

Mehanizam dejstva

Veruje se da se terapijsko dejstvo leka Anafranil zasniva na njegovoj sposobnosti da inhibira preuzimanje noradrenalina (NA) i serotonona (5-HT) u neuronima, oslobođenim u sinaptičkoj pukotini, pri čemu je inhibicija preuzimanja 5-HT važnija.

Anafranil takođe ima široki farmakološki spektar dejstva, što uključuje alfa₁-adrenolitička, antiholinergička, antihistaminska i antiserotonergička (blokiranjem 5-HT receptora) svojstva.

Farmakodinamski podaci

Anafranil deluje na depresivni sindrom u celosti uključujući i pojedine tipične karakteristike, kao što su psihomotorna retardacija, depresivno raspoloženje i anksioznost. Klinički odgovor uspostavlja se nakon 2-3 nedelje tretmana.

Anafranil takođe ispoljava specifično dejstvo kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja, različito od njegovih antidepresivnih dejstava.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Klomipramin se u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Sistemska bioraspoloživost nepromenjenog klomipramina redukovana je na oko 50% preko metabolizma prvog prolaza kroz jetru, do aktivnog metabolita, *N*-demetilklomipramina. Bioraspoloživost klomipramina nije značajno ometena unošenjem hrane. Moguće je jedino blago odlaganje početka resorpcije, a shodno tome i prolongiranje uspostavljanja maksimalnih koncentracija.

Tokom oralne primene ustaljenih dnevnih doza leka Anafranil, koncentracije klomipramina i demetilklomipramina (aktivnog metabolita) u ravnotežnom stanju u plazmi pokazuju visoku varijabilnost između pacijenata. Doza od 75 mg dnevno daje koncentracije u ravnotežnom stanju u plazmi koje se kreću između 20 i 175 ng/mL.

Koncentracije u ravnotežnom stanju u plazmi aktivnog metabolita *N*-demetilklomipramina prate sličan obrazac, ali su 40-85% više nego one kod klomipramina.

Distribucija

Klomipramin je vezan za proteine plazme 97,6%. Volumen distribucije iznosi oko 12-17 L/kg telesne mase. Koncentracija u cerebrospinalnoj tečnosti iznosi oko 2% koncentracije u plazmi. Klomipramin prolazi u majčino mleko i dostiže koncentracije slične onima u plazmi i prolazi kroz placentu.

Metabolizam

Glavni put metabolizma klomipramina je demetilacija do aktivnog metabolita *N*-demetilklomipramina. *N*-Demetilklomipramin može nastati preko nekoliko P450 enzima pretežno CYP3A4, CYP2C19 i CYP1A2. Klomipramin i *N*-demetilklomipramin podležu hidroksilaciji do oblika 8-hidroksiklomipramin ili 8-hidroksi-*N*-demetilklomipramin, mada se malo zna o aktivnosti ovih 8-hidroksi metabolita *in vivo*. Klomipramin se takođe hidroksiliše na poziciji 2-, a *N*-demetilklomipramin može biti dalje demetilisao do oblika didesmetilklomipramin. 2- i 8- hidroksimetaboliti izlučuju se pretežno kao glukuronidi u mokraći. Eliminaciju aktivnih komponenti klomipramin i *N*-demetilklomipramin, preko oblika 2- i 8- hidroksiklomipramina, katalizuje CYP2D6.

Eliminacija

Nakon oralne upotrebe klomipramin se eliminiše iz krvi sa prosečnim poluvremenom eliminacije od 21 sat (opseg: 12-36 sati), a demetilklomipramin sa prosečnim poluvremenom eliminacije od 36 sati.

Oko dve trećine pojedinačne doze leka Anafranil izlučuje se u obliku konjugata rastvorljivih u vodi putem urina, a približno jedna trećina se izlučuje putem stolice. Količine nepromenjenog klomipramina i *N*-demetilklomipramina izlučenih putem urina kreću se oko 2% i 0,5% od date doze, tim redosledom.

Karakteristike kod pojedinih kategorija pacijenata

Kod starijih pacijenata, zbog usporene metaboličke razgradnje, koncentracije klomipramina u plazmi, pri bilo kojoj datoj dozi, veće su nego kod mlađih pacijenata.
Uticaji oštećenja funkcije jetre i bubrega na farmakokinetiku klomipramina nisu određeni.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost ponovljene doze

Fosfolipidoza i promene na testisima sekundarno uz fosfolipidozu, često vezane za triciklična jedinjenja, su zabeležene pri dozama klomipramin hidrohlorida većim 4 puta od maksimalne preporučene dnevne doze za čoveka (MRHD). Klinički značaj ovih podataka je nepoznat.

Reproduktivna toksičnost

Za klomipramin-hidrohlorid je dokazana embriotoksičnost npr. povećani letalitet embriona i retardacija rasta, u studijama na pacovima i miševima (pri dozama koje su 5 do 10 puta veće od procenjene oralne maksimalne dnevne doze za čoveka MRHD od 5 mg/kg izražene u mg/kg), ali ne i u studijama na kunićima. Bezbednosna granica za povećanje letaliteta embriona je procenjena na osnovu primenjene doze koja je 2,5 puta veća od oralno primenjene maksimalne dnevne doze za čoveka.

Nisu zabeleženi teratogeni efekti na miševe, pacove i kuniće pri dozama do 100 mg/kg, 50 mg/kg i 60 mg/kg, tim redosledom.

Mutagenost

Izvedeni su različiti *in vitro* i *in vivo* testovi mutagenosti i nisu otkriveni nikakvi mutageni efekti klomipramin-hidrohlorida.

Karcinogenost

Primena klomipramin-hidrohlorida kod miševa i pacova tokom 104 nedelje nije pokazala dokaz o karcinogenosti pri dozama koje predstavljaju 16-20 puta oralne procenjene MRHD doze od 5 mg/kg, izraženo u mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
stearinska kiselina;
talk;
glicerol (85%);
magnezijum-stearat.

Pomoćne supstance u omotaču:

Disperzna žuta 15093 Anstead, *sastava*: gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); titan-dioksid, (E171);

saharoza;
talk;

hipromeloza;
vinil-pirolidon (60%)-vinil-acetat (40%) kopolimer;
polivinil-pirolidon K 30;
titan-dioksid (E171);
celuloza, mikrokristalna;
polietilenglikol 8000;
Boja mastila: Brown 9210.

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati lek Anafranil van domašaja i vidokruga dece!
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC/Al blister koji sadrži 10 obloženih tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 obloženih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 03-3198
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03203-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 22.03.1994.
Datum poslednje obnove dozvole: 29.07.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart 2016.