

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Anafranil 10  
Anafranil 25  
obalené tablety

Anafranil SR 75  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

**Anafranil 10:** Jedna obalená tableta obsahuje 10 mg klomipramínium-chloridu.

**Anafranil 25:** Jedna obalená tableta obsahuje 25 mg klomipramínium-chloridu.

**Anafranil SR 75:** Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 75 mg klomipramínium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

**Anafranil 10:** Jedna obalená tableta obsahuje 33,25 mg monohydrátu laktózy a 28,23 mg sacharózy.

**Anafranil 25:** Jedna obalená tableta obsahuje 15 mg monohydrátu laktózy a 16,5 mg sacharózy.

**Anafranil SR 75:** Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,235 mg polyoxyetylenovaného hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

#### Obalená tableta

Anafranil 10 obalené tablety:  
svetložlté trojuholníkové, bikonvexné obalené tablety.

Anafranil 25 obalené tablety:  
svetložlté okrúhle bikonvexné obalené tablety.

#### Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Anafranil SR 75 tablety s predĺženým uvoľňovaním:

ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách, s označením CG/CG na jednej a GD/GD na druhej strane. Tabletu s predĺženým uvoľňovaním možno rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Dospelí

- Depresívne epizódy: epizóda stredne ťažkej depresie, epizóda ťažkej depresie s psychotickými príznakmi alebo bez nich.
- Recidivujúce depresívne poruchy: terajšia stredne ťažká epizóda recidivujúcej depresívnej poruchy, terajšia ťažká epizóda recidivujúcej depresívnej poruchy so psychotickými príznakmi alebo bez nich.

- Bipolárne afektívne poruchy: terajšia fáza miernej alebo stredne ťažkej depresie pri bipolárnej afektívnej poruche, terajšia fáza ťažkej depresie so psychotickými príznakmi alebo bez nich pri bipolárnej afektívnej poruche.
- Pretrvávajúce afektívne poruchy: dystýmia.
- Somatoformné poruchy: somatizovaná porucha, hypochondrická porucha, somatoformná autonómna dysfunkcia, perzistujúca somatoformná bolesťová porucha.
- Obsedantno-kompulzívne poruchy: prevažne obsedantné myšlienky alebo ruminácie, prevažne kompulzívne konanie (obsedantné rituály), zmiešané obsedantné myšlienky a konanie, iné obsedantno-kompulzívne poruchy, nešpecifikované obsedantno-kompulzívne poruchy.
- Fóbicko-anxiózne poruchy: agorafóbia, sociálne fobie, iné fóbické úzkostné poruchy, nešpecifikované fóbické úzkostné poruchy.
- Panická porucha (epizodická záchvatová úzkosť).
- Kataplexia sprevádzajúca narkolepsiu.

### **Pediatrická populácia**

- Obsedantno-kompulzívne poruchy: prevažne obsedantné myšlienky alebo ruminácie, prevažne kompulzívne konanie (obsedantné rituály), zmiešané obsedantné myšlienky a konanie, iné obsedantno-kompulzívne poruchy, nešpecifikované obsedantno-kompulzívne poruchy.
- Enuresis nocturna (iba u pacientov starších ako 5-ročných a po vylúčení organických príčin). Pri začatí liečby klomipramínom u detí a dospievajúcich s enuresis nocturna sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko liečby pre individuálneho pacienta. Majú sa uvážiť možné alternatívne druhy liečby. Nie sú dostupné skúsenosti s liečbou detí mladších ako 5-ročných.

U detí a dospievajúcich nie je dostatočne preukázaná bezpečnosť a účinnosť Anafranilu v liečbe depresívnych stavov rôznej etiológie a symptomatológie, fobií a záchvatov paniky, kataplexie sprevádzajúcej narkolepsiu a chronických bolestivých stavov. Preto sa neodporúča použitie Anafranilu v týchto indikáciách u detí a dospievajúcich (vo veku 0 – 17 rokov).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### **Dospelí**

Pred začatím liečby Anafranilom sa má liečiť hypokaliémia (pozri časť 4.4).

Dávkovanie sa má prispôbiť individuálnemu stavu pacienta. Cieľom je dosiahnutie optimálneho účinku, pričom dávky sa udržuju čo najnižšie a zvyšujú sa opatrne.

Po dosiahnutí odpovede na liečbu je potrebné pokračovať v udržiavacej liečbe pri optimálnej dávke, aby sa predišlo relapsu. U pacientov s anamnézou recidivujúcej depresívnej poruchy je pre udržiavaciu liečbu potrebné dlhšie obdobie. Dĺžka udržiavacej liečby a potreba ďalšej liečby sa musí pravidelne vyhodnotiť.

Ako bezpečnostné opatrenie proti možnému predĺženiu intervalu QTc a sérotonínergickej toxicite sa odporúča dodržať odporúčané dávky Anafranilu a postupovať opatrne pri akomkoľvek zvyšovaní dávky, ak sa súbežne podávajú lieky, ktoré predlžujú interval QT alebo iné sérotonínergické lieky (pozri časti 4.4 a 4.5).

Z dôvodu možných abstinčných príznakov je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu liečby Anafranilom. Po dlhodobom užívaní je pri ukončení liečby Anafranilom nutné znižovať dávku postupne a pacienta starostlivo monitorovať.

Liekové formy s okamžitým uvoľňovaním (obalené tablety, kapsuly) a tablety s predĺženým uvoľňovaním možno pri rovnakých dávkach vzájomne zamieňať.

### **Dávkovanie**

#### Depresie, obsedantno-kompulzívne poruchy a fobie

Liečba sa začína dávkou 50-75 mg/deň (1 obalená tableta 25 mg 2 - 3-krát denne alebo 1 tableta s predĺženým uvoľňovaním 75 mg 1-krát denne, najlepšie večer). Denná dávka sa zvyšuje postupne, napr. o 25 mg vždy po niekoľkých dňoch (v závislosti od toho, ako sa liek znáša), na 100-150 mg v prvom týždni liečby. V ťažkých prípadoch dávku možno zvýšiť najviac na 250 mg denne. Po dosiahnutí výrazného zlepšenia sa denná dávka upraví na udržiavaciu dávku 50-100 mg.

#### Záchvaty paniky, agorafóbia

Začína sa 10 mg denne. V závislosti od toho, ako sa liek znáša, zvyšuje sa denná dávka až do dosiahnutia želanej odpovede. Potrebná denná dávka sa u jednotlivých pacientov veľmi líši a je v rozmedzí 25 - 100 mg. Ak je to potrebné, možno ju zvýšiť na 150 mg. Odporúča sa neukončiť liečbu skôr ako po 6 mesiacoch a počas tohto obdobia pomaly znižovať udržiavaciu dávku.

#### Kataplexia sprevádzajúca narkolepsiu

Denná dávka 25 - 75 mg.

#### Chronické bolestivé stavy

Dávkovanie musí byť individuálne (10 - 150 mg denne), pričom sa berie do úvahy sprievodná analgetická liečba (a možnosť znížiť užívanie analgetík).

### **Dávkovanie a spôsob podávania v osobitných populáciách**

#### **Starší pacienti (65 rokov a viac)**

Starší pacienti vykazujú spravidla silnejšiu odpoveď na liečbu Anafranilom ako pacienti strednej vekovej skupiny. U starších pacientov sa má Anafranil podávať s obozretnosťou a dávky sa majú zvyšovať opatrne. Liečba sa začína 10 mg denne. Dávky sa postupne zvyšujú až na optimálnu hladinu 30 - 50 mg denne, ktorá sa má dosiahnuť asi za 10 dní a potom udržiavať do konca liečby.

#### **Pediatrická populácia**

Dospievajúci vykazujú spravidla silnejšiu odpoveď na liečbu Anafranilom ako pacienti strednej vekovej skupiny. U dospievajúcich sa má Anafranil podávať s obozretnosťou a dávky sa majú zvyšovať opatrne.

#### Obsedantno-kompulzívne poruchy

Začiatková dávka je 25 mg denne a postupne sa zvyšuje (rozdelená tiež na jednotlivé dávky) počas prvých 2 týždňov podľa znášanlivosti až na denné maximum buď 3 mg/kg, alebo 100 mg podľa toho, ktorá z týchto dvoch dávok je nižšia. Potom možno dávkovanie postupne zvyšovať počas niekoľkých nasledujúcich týždňov až na denné maximum buď 3 mg/kg, alebo 200 mg podľa toho, ktorá z týchto dvoch dávok je nižšia.

#### Enuresis nocturna

Začiatková denná dávka počas prvého týždňa u detí vo veku:

- 5 - 8 rokov je 20-30 mg;
- 9 - 12 rokov je 25-50 mg;
- nad 12 rokov je 25-75 mg.

Následne možno podať vyššie dávky pacientom, u ktorých sa nedosiahne plná odpoveď na nižšie dávky. Obalené tablety sa majú zvyčajne podávať ako jedna dávka po večeri, ale deťom, ktoré sa pomočujú na začiatku noci, sa má podať časť dávky skôr (o 16. hodine). Po dosiahnutí želanej odpovede sa má v liečbe pokračovať (1 - 3 mesiace) a postupne znižovať dávku.

Nie sú dostupné skúsenosti s deťmi mladšími ako 5-ročnými.

#### **Porucha funkcie obličiek**

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má Anafranil podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4 a 5.1).

#### **Porucha funkcie pečene**

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má Anafranil podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4 a 5.1).

## **Spôsob podávania**

Spôsob podávania (perorálne) sa má určiť s ohľadom na individuálny stav pacienta. Obalené tablety Anafranil 10, Anafranil 25 sa majú prehĺtať celé.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním Anafranil SR 75 sa majú prehĺtať celé. Možno ich deliť na polovice, čím je možné individuálne upraviť dávku, ale nemajú sa hrýzť.

Anafranil možno podať s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Skrížená precitlivosť na tricyklické antidepresíva dibenzazepínovej skupiny.
- Anafranil sa nesmie podávať súbežne, ani 14 dní pred alebo po liečbe inhibítorom MAO (pozri časť 4.5). Súbežná liečba selektívnymi reverzibilnými inhibítormi MAO-A, ako je moklobemid, je tiež kontraindikovaná.
- Nedávno prekonaný infarkt myokardu.
- Vrodený syndróm dlhého intervalu QT.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňoch liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých bol Anafranil predpísaný, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou.

Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou majú byť dodržiavané aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebo kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebo u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

U týchto pacientov sa má uvážiť úprava liečebného režimu vrátane prípadného vysadenia lieku, zvlášť ak sú tieto zmeny závažné, nastupujú náhle alebo neboli súčasťou pôvodných symptómov pacienta (pozri aj Ukončenie liečby v časti 4.4).

Má sa predpisovať najmenšie množstvo tabliet Anafranil potrebné na správne vedenie liečby pacienta, aby sa znížilo riziko predávkovania. V porovnaní s inými tricyklickými antidepresívami sa v súvislosti s Anafranilom zaznamenalo menej úmrtí po predávkovaní.

### Iné účinky na psychiku

Mnohí pacienti s príznakmi paniky pociťujú na začiatku liečby Anafranilom zvýšenú úzkosť (pozri časť 4.2). Toto paradoxné začiatkové zvýšenie úzkosti je najvýraznejšie v prvých dňoch liečby a spravidla ustúpi do dvoch týždňov.

Príležitostne sa pozorovala aktivácia psychózy u pacientov so schizofréniou, ktorí dostávali tricyklické antidepresíva.

U pacientov s cyklickými afektívnymi poruchami sa v depresívnej fáze zaznamenali počas liečby tricyklickými antidepresívami aj hypomanické alebo manické epizódy. V týchto prípadoch je potrebné znížiť dávkovanie alebo vysadiť Anafranil a podávať neuroleptikum. Po ústupe takýchto epizód možno pokračovať v liečbe nízkymi dávkami Anafranilu, ak je to potrebné.

U predisponovaných pacientov môžu tricyklické antidepresíva vyvolať hlavne v noci farmakogénne (delirantné) psychózy, ktoré zmiznú v priebehu niekoľkých dní po vysadení lieku.

#### Poruchy srdca a ciev

Anafranil sa má podávať mimoriadne opatrne pacientom s kardiovaskulárnymi poruchami, zvlášť pri kardiovaskulárnej insuficiencii, poruchách prevodu (napr. átrioventrikulárnej blokáde I. až III. stupňa), alebo arytmiách. U takýchto pacientov je indikované monitorovanie činnosti srdca a EKG.

Riziko predĺženia intervalu QTc a arytmie typu *torsade de pointes* môže vzniknúť najmä pri vyšších ako terapeutických dávkach alebo vyšších ako terapeutických koncentráciách klomipramínu v plazme, aké sa vyskytujú pri súbežnom podávaní so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). Preto je potrebné vyvarovať sa súbežného podávania liečiv, ktoré môžu spôsobiť akumuláciu klomipramínu. Rovnako je potrebné vyvarovať sa súbežného podávania liečiv, ktoré môžu predĺžiť interval QTc (pozri časť 4.5). Je dokázané, že hypokaliémia je rizikovým faktorom predĺženia intervalu QTc a arytmie typu *torsade de pointes*. Preto sa má hypokaliémia liečiť pred začatím liečby Anafranilom (pozri časti 4.2 a 4.5).

Pred začatím liečby Anafranilom sa odporúča skontrolovať krvný tlak, pretože u pacientov s posturálnou hypotenziou alebo nestabilným krvným obehom môže dôjsť k poklesu krvného tlaku.

#### Sérotonínový syndróm

Vzhľadom na riziko sérotonínergickej toxicity sa odporúča dodržať odporúčané dávky. Súbežné podávanie klomipramínu a iných sérotonínergických liekov, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI), tricyklické antidepresíva, buprenorfin príp. opioidy alebo lítium môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Ak je súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Pri fluoxetíne sa odporúča dvoj- až trojtýždňové obdobie na elimináciu liečiva pred a po liečbe fluoxetínom.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov.

#### Kľče

Je známe, že tricyklické antidepresíva znižujú prah kŕčov a Anafranil sa má preto podávať s mimoriadnou opatrnosťou pacientom s epilepsiou a inými predisponujúcimi faktormi, napr. poškodením mozgu rôznej etiológie, pri súbežnom podávaní neuroleptík, vysadení liekov s antikonvulzívnymi vlastnosťami (napr. benzodiazepínov) alebo alkoholu. Zdá sa, že výskyt záchvatov kŕčov závisí od dávky. Preto sa odporúčaná celková denná dávka Anafranilu nemá prekročiť.

Tak ako príbuzné tricyklické antidepresíva sa má Anafranil podávať pri elektrokonvulzívnej liečbe len pod starostlivým dohľadom.

#### Anticholinergické účinky

Pre svoje anticholinergické vlastnosti sa Anafranil má podávať opatrne pacientom, ktorí majú v anamnéze zvýšený vnútroočný tlak, glaukóm s úzkym uhlom alebo retenciu moču (napr. ochorenia prostaty).

Znížená lakrimácia a hromadenie mukoidného sekrétu následkom anticholinergických vlastností tricyklických antidepresív môžu poškodiť epitel rohovky u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky.

#### Populácie s osobitnou liečbou

Opatrnosť sa vyžaduje pri podávaní tricyklických antidepresív pacientom so závažným ochorením pečene a nádormi drene nadobličky (napr. feochromocytóm, neuroblastóm), u ktorých môžu vyvolať hypertenznú krízu.

Vzhľadom na možný toxický vplyv na srdce je potrebná opatrnosť u pacientov s hypertyreoidizmom alebo u pacientov, ktorí dostávajú lieky obsahujúce hormóny štítnej žľazy.

U pacientov s ochorením pečene a obličiek sa odporúča pravidelné sledovanie aktivity pečeňových enzýmov a renálnych funkcií.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s chronickou zápchou. Tricyklické antidepresíva môžu vyvolať paralytický ileus predovšetkým u starších pacientov a pacientov pripútaných na lôžko.

U starších pacientov môžu tricyklické antidepresíva vyvolať hlavne v noci farmakogénne (delirantné) psychózy, ktoré zmiznú v priebehu niekoľkých dní po vysadení lieku.

U starších pacientov je indikované monitorovanie činnosti srdca a EKG.

Pri dlhodobej liečbe tricyklickými antidepresívami sa zaznamenal zvýšený výskyt zubného kazu. Preto sa počas dlhodobej liečby odporúčajú pravidelné kontroly chrupu.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a vývoja kognitívnych funkcií a správania nie sú dostupné.

#### Kontrola krvného obrazu

Hoci zmeny počtu leukocytov sa zaznamenali počas liečby Anafranilom len v ojedinelých prípadoch, je potrebné predovšetkým v prvých mesiacoch liečby a počas dlhodobej liečby pravidelne kontrolovať krvný obraz a sledovať príznaky ako horúčka a bolesti v hrdle.

#### Anestézia

Pred celkovou alebo miestnou anestéziou je potrebné anesteziológa upozorniť na to, že pacient dostáva Anafranil (pozri časť 4.5).

#### Ukončenie liečby

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu podávania kvôli možným nežiaducim účinkom. Ak sa rozhodne o ukončení liečby, dávkovanie sa má znižovať tak rýchlo, ako je to možné, pričom je potrebné vziať do úvahy, že náhle vysadenie lieku sa môže spájať s niektorými symptómami (pozri opis rizík pri ukončení liečby Anafranilom v časti 4.8).

U pacientov s kataplexiou sa môže po náhlom ukončení liečby vyskytnúť zhoršenie príznakov kataplexie vrátane *status cataplecticus*.

#### Pomocné látky

Obalené tablety Anafranil 10 a Anafranil 25 obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obalené tablety Anafranil 10 a Anafranil 25 obsahujú sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním Anafranil SR 75 obsahujú hydrogenovaný ricínový olej. Môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### **Interakcie, pri ktorých je súbežné podávanie kontraindikované**

###### Inhibítory MAO

Anafranil sa nesmie podávať aspoň dva týždne po ukončení liečby inhibítormi MAO (pre riziko závažných symptómov ako hypertenzná kríza a hyperpyrexia, a symptómov zodpovedajúcich sérotonínovému syndrómu, napr. myoklónia, záchvaty agitovanosti, delírium a kóma). Podávanie inhibítorov MAO, ktoré sú aj účinnými inhibítormi CYP2D6 *in vivo*, napr. moklobemidu, súbežne s klomipramínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). To isté platí, keď sa podáva inhibítor MAO po predchádzajúcej liečbe Anafranilom. V oboch prípadoch sa má Anafranil alebo inhibítor MAO podávať spočiatku v nízkych, postupne sa zvyšujúcich dávkach a majú sa sledovať ich účinky (pozri časť 4.3).

Na základe jestvujúcich údajov možno predpokladať, že Anafranil sa môže podávať už 24 hodín po reverzibilnom inhibítore MAO-A, ako je moklobemid, ale ak sa podáva inhibítor MAO-A po predchádzajúcom užívaní Anafranilu, musí sa dodržať dvojtýždňové obdobie na elimináciu liečiva.

##### **Interakcie, pri ktorých sa neodporúča súbežné podávanie**

###### Antiarytmiká

Antiarytmiká (napr. chinidín a propafenón), ktoré sú účinnými inhibítormi CYP2D6, sa nemajú používať v kombinácii s tricyklickými antidepresívami.

###### Diuretiká

Diuretiká môžu vyvolať hypokaliémiu, ktorá následne zvyšuje riziko predĺženia intervalu QTc a arytmie typu *torsade de pointes*. Preto je potrebné liečiť hypokaliémiu pred podaním Anafranilu (pozri časti 4.2 a 4.4).

###### Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

SSRI, ktoré sú inhibítormi CYP2D6, napr. fluoxetín, paroxetín alebo sertralín a iných enzýmov vrátane CYP1A2 a CYP2C19 (napr. fluvoxamín), môžu tiež zvyšovať koncentrácie klomipramínu v plazme, so zodpovedajúcimi nežiaducimi účinkami. Rovnovážne hladiny klomipramínu v sére sa zvýšili ~4-násobne súbežným podávaním s fluvoxamínom (N-desmetylklomipramín ~2-násobne nižší). Súbežné podávanie so SSRI môže viesť k aditívnym účinkom na sérotonínergický systém (pozri sérotonínergické lieky). Pozri časti 4.2 a 4.4.

###### Sérotonínergické lieky

Pri súbežnom podávaní klomipramínu so sérotonínergickými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklické antidepresíva, buprenorfín príp. opioidy alebo lítium, môže byť zvýšené riziko výskytu sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časti 4.2 a 4.4). Pri fluoxetíne sa odporúča dvoj- až trojtýždňové obdobie na elimináciu liečiva pred a po liečbe fluoxetínom.

##### **Interakcie, pri ktorých je potrebná opatrnosť**

### ***Interakcie zvyšujúce účinok Anafranilu***

Súbežné podávanie inhibítorov CYP2D6 môže mať za následok zvýšenie koncentrácie oboch aktívnych zložiek až na ~3-násobok u pacientov s fenotypom extenzívneho metabolizátora debrizochínu/sparteínu, čím sa zmenia na fenotyp slabého metabolizátora. Pri súbežnom podávaní inhibítorov CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 sa očakáva zvýšenie koncentrácií klomipramínu a zníženie koncentrácií N-desmetylklomipramínu, čo nemusí nevyhnutne ovplyvniť celkovú farmakológiu.

#### Terbinafin

Súbežné podávanie Anafranilu s perorálnym antimykotikom terbinafin, ktorý je silný inhibítor CYP2D6, môže mať za následok zvýšenie expozície a akumuláciu klomipramínu a jeho N-demetylovaných metabolitov. Vzhľadom na to môže byť potrebné upraviť dávku v prípade súbežného podávania s terbinafinom.

#### Cimetidín

Súbežné podávanie s blokátorom H<sub>2</sub>-receptorov cimetidínom (inhibítor niekoľkých enzýmov P450 vrátane CYP2D6 a CYP3A4) môže zvýšiť koncentrácie tricyklických antidepresív v plazme, preto je potrebné znížiť ich dávkovanie.

#### Perorálne kontraceptíva

Nie je doložená interakcia medzi chronickým užívaním perorálnych kontraceptív (15 alebo 30 mikrogramov etinylestradiolu denne) a Anafranilu (25 mg denne). Estrogény nie sú známe ako inhibítory CYP2D6, hlavného enzýmu podieľajúceho sa na klírense klomipramínu, preto sa neočakáva žiadna interakcia. Hoci sa v niekoľkých prípadoch zaznamenalo zvýšenie nežiaducich účinkov a terapeutickú odpoveď pri vysokých dávkach estrogénu (50 mikrogramov denne) a tricyklickom antidepresíve imipramíne, nie je jasná významnosť týchto prípadov vzhľadom na klomipramín a režimy s nižšími dávkami estrogénu. Odporúča sa sledovať terapeutickú odpoveď na tricyklické antidepresíva pri režimoch vysokých dávok estrogénov (50 mikrogramov denne) a v prípade potreby upraviť dávkovanie.

#### Neuroleptiká

Súbežné podávanie s neuroleptikami (napr. fenotiazíny) môže mať za následok zvýšenie hladín tricyklických antidepresív v plazme, zníženie prahu pre krče a epileptické záchvaty. Kombinácia s tioridazínom môže vyvolať závažné srdcové arytmie.

#### Metylfenidát

Metylfenidát tiež môže zvýšiť koncentrácie tricyklických antidepresív prípadnou inhibíciou ich metabolizmu, takže môže byť potrebné znížiť dávku tricyklického antidepresíva.

#### Valproát

Súbežné podávanie valproátu s klomipramínom môže spôsobiť inhibíciu CYP2C a/alebo glukuronyltransferáz a následne zvýšenie sérových hladín klomipramínu a N-desmetylklomipramínu.

#### Grapefruit, grepový džús alebo brusnicový džús

Súbežné podávanie Anafranilu s grapefruitom, grepovým džúsom alebo brusnicovým džúsom môže zvýšiť plazmatické hladiny klomipramínu.

### ***Interakcie znižujúce účinok Anafranilu***

#### Rifampicín

Rifampicín (induktor CYP3A a CYP2C) môže znížiť koncentrácie klomipramínu, keďže súbežné podávanie so známymi induktormi enzýmov cytochrómu P450, obzvlášť CYP3A4 a CYP2C19 môže urýchľovať metabolizmus a znížiť účinnosť Anafranilu.

#### Antikonvulzíva

Antikonvulzíva (induktory CYP3A a CYP2C), napr. barbituráty, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín môžu znížiť koncentrácie klomipramínu, keďže súbežné podávanie so známymi induktormi



enzýmov cytochrómu P450, obzvlášť CYP3A4 a CYP2C19 môže urýchľovať metabolizmus a znížiť účinnosť Anafranilu.

#### Fajčenie cigariet

Známe induktoři CYP1A2 (napr. nikotín/zložky cigaretového dymu) znižujú koncentrácie tricyklických liečiv v plazme. U fajčiarov cigariet boli rovnovážne koncentrácie klomipramínu v plazme ~2-násobne nižšie v porovnaní s nefajčiarmi (žiadna zmena N-desmetylklomipramínu).

#### Kolestipol a kolestyramín

Súbežné podávanie iónomeničov na báze živíc, ako je kolestipol a kolestyramín, môže znížiť plazmatické hladiny klomipramínu. Podávanie živíc a klomipramínu sa odporúča vzájomne oddeliť, t.j. podať klomipramín najneskôr 2 hodiny pred alebo 4-6 hodín po podaní živíc.

#### Ľubovník bodkovaný

Súbežné podávanie Anafranilu s ľubovníkom bodkovaným môže znížiť plazmatické hladiny klomipramínu.

### **Interakcie ovplyvňujúce iné liečivá**

#### Anticholinergické látky

Tricyklické antidepresíva môžu potencovať účinky týchto liečiv (napr. fenotiazín, antiparkinsoniká, antihistaminiká, atropín, biperidén) na oko, centrálny nervový systém, črevá a močový mechúr.

#### Antiadrenergické látky

Anafranil môže zoslabiť alebo zabrániť antihypertenzívnym účinkom guanetidínu, betanidínu, rezerpínu, klonidínu a alfa-metyldopy. Pacientom, u ktorých sa vyžaduje súbežná liečba hypertenzie, sa preto majú podávať antihypertenzíva iného typu (napr. vazodilatanciá alebo betablokátory).

#### Látky tlmiace CNS

Tricyklické antidepresíva môžu potencovať účinky alkoholu a iných látok s centrálnym tlmivým účinkom (napr. barbituráty, benzodiazepíny alebo celkové anestetiká).

#### Sympatikomimetiká

Anafranil môže potencovať kardiovaskulárne účinky adrenalínu, noradrenalínu, izoprenalínu, efedrínu a fenylefrínu (napr. lokálne anestetiká).

#### Antikoagulanciá

Niektoré tricyklické antidepresíva môžu potencovať antikoagulačný účinok kumarínových liečiv, napr. warfarínu, prípadnou inhibíciou ich metabolizmu (CYP2C9). Nie sú dôkazy o schopnosti klomipramínu inhibovať metabolizmus antikoagulancií, napr. warfarínu, pri tejto skupine liečiv sa však odporúča starostlivé monitorovanie protrombínu v plazme.

Klomipramín je tiež inhibítor aktivity CYP2D6 (oxidácia sparteínu) *in vitro* ( $K_i = 2,2 \mu\text{mol}$ ) a *in vivo*, preto môže vyvolať zvýšenie koncentrácií súbežne podávaných látok, ktoré sú u extenzívnych metabolizátorov primárne eliminované CYP2D6.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Anafranilu u gravidných žien, ktoré naznačujú možnosť poškodenia plodu a kongenitálnych malformácií. Anafranil sa má použiť počas gravidity iba v prípade, ak možný prínos preváži potenciálne riziko pre plod.

Údaje zo švédskych zdravotných registrov, ktoré zahŕňali 1 029 žien vystavených klomipramínu počas prvého trimestra, nenaznačujú zvýšené riziko celkových vrodených anomálií u potomstva. Riziko akýchkoľvek srdcových defektov však bolo zvýšené (riziko 2/100 v porovnaní s 1/100 v bežnej populácii). Najsilnejšia súvislosť sa zistila pri defektoch komorového alebo predsieňového septa.

U novorodencov, ktorých matky až do pôrodu užívali tricyklické antidepresíva, sa počas prvých hodín alebo dní prejavili abstinenčné príznaky ako dyspnoe, letargia, kolika, podráždenosť, hypotenzia alebo hypertenzia a tremor/spazmy/kŕče. Aby sa predišlo takýmto prejavom, podávanie Anafranilu sa má, ak je to možné, postupne ukončiť aspoň 7 týždňov pred vypočítaným termínom pôrodu.

#### Dojčenie

Pretože liečivo prestupuje do materského mlieka, má sa Anafranil postupne vysadiť, ak pacientka dojčí, alebo ukončiť dojčenie.

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre osobitné odporúčania u žien v plodnom veku.

Pri perorálnych dávkach do 24 mg/kg sa u potkanov nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na schopnosť rozmnožovania, vrátane mužskej a ženskej fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pacientov užívajúcich Anafranil je potrebné varovať pred možným výskytom neostrého videnia a iných zaznamenaných porúch psychiky a nervového systému, ako sú únava, poruchy koncentrácie, stavy zmätenosti, dezorientácie, zhoršenie depresívnych stavov, delírium atď. (pozri časť 4.8). Pri výskyte uvedených účinkov pacienti nemajú viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť. Pacientov je potrebné tiež varovať, že alkohol alebo iné lieky môžu potencovať tieto účinky (pozri časť 4.5).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky sú zvyčajne slabé, prechodné a zmiznú počas ďalšej liečby alebo pri znížení dávkovania. Nie vždy korelujú s hladinami liečiva v plazme alebo dávkou. Často je ťažké odlíšiť určité nežiaduce účinky od prejavov depresie, ako je únava, poruchy spánku, agitovanosť, úzkosť, zápcha a sucho v ústach.

Ak vzniknú závažné neurologické alebo psychické reakcie, Anafranil sa má vysadiť.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa výskytu, najčastejšie ako prvé, podľa nasledujúcich dohodnutých kritérií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) vrátane ojedinelých hlásení; neznáme (z dostupných údajov). Nižšie uvedené nežiaduce účinky sú založené na údajoch z klinických skúšaní ako aj z hlásení po uvedení lieku na trh.

#### Psychické poruchy

Veľmi časté: nepokoj.

Časté: stavy zmätenosti, dezorientácia, halucinácie (zvlášť u starších pacientov a pacientov s Parkinsonovou chorobou), úzkosť, agitovanosť, poruchy spánku, mánia, hypománia, agresivita, depersonalizácia, zhoršenie depresie, nespavosť, zlé sny, delírium.

Menej časté: aktivácia psychotických symptómov.

Neznáme: suicidálne myšlienky a suicidálne správanie.

Prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby alebo skoro po ukončení liečby klomipramínom (pozri časť 4.4).

#### Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závraty, tremor, bolesť hlavy, myoklónia, ospalosť.

Časté: poruchy reči, parestézie, zvýšenie svalového tonusu, poruchy chuti, zhoršená pamäť, poruchy koncentrácie.

Menej časté: kŕče, ataxia.

Veľmi zriedkavé: neuroleptický malígny syndróm.

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: sínusová tachykardia, palpitácie, ortostatická hypotenzia, klinicky nevýznamné zmeny EKG (napr. zmeny segmentu ST a T) u pacientov s normálnym stavom srdca.

Menej časté: arytmie, zvýšenie krvného tlaku.

Veľmi zriedkavé: poruchy srdcového prevodu (napr. rozširovanie komplexu QRS, predĺženie intervalu QT, zmeny PQ, blokáda Tawarovho ramienka, arytmia typu *torsade de pointes* najmä u pacientov s hypokaliémiou).

#### Poruchy ciiev

Časté: návaly tepla.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, sucho v ústach, zápcha.

Časté: vracanie, gastrointestinálne ťažkosti, hnačka.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: hepatitída so žltáčkou alebo bez nej.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: hyperhidróza.

Časté: alergická dermatitída (exantém, urtikária), fotosenzitivita, svrbenie.

Veľmi zriedkavé: purpura.

#### Poruchy endokrinného systému

Veľmi zriedkavé: syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH).

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi časté: poruchy libida, erektilná dysfunkcia.

Časté: galaktorea, zväčšenie prsníkov.

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: zvýšená chuť do jedla.

Časté: znížená chuť do jedla.

#### Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: anafylaktické a anafylaktoidné reakcie vrátane hypotenzie.

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: leukopénia, agranulocytóza, trombocytopénia, eozinofília.

#### Poruchy ucha a labyrintu

Časté: tinnitus.

#### Poruchy oka

Veľmi časté: poruchy akomodácie, neostré videnie.

Časté: mydriáza.

Veľmi zriedkavé: glaukóm.

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté: poruchy mikcie.

Veľmi zriedkavé: retencia moču.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: zívanie.

Veľmi zriedkavé: alergická alveolitída (pneumonitída) s eozinofiliou alebo bez nej.

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: svalová slabosť.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: únava.

Veľmi zriedkavé: edém (miestny alebo generalizovaný), alopecia, hyperpyrexia.

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: nárast hmotnosti.

Časté: zvýšenie aktivity aminotransferáz.

Veľmi zriedkavé: zmeny EEG.

#### **Ďalšie nežiaduce účinky zaznamenané zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh.**

Nasledujúce nežiaduce účinky boli zaznamenané pri perorálnych aj injekčných liekových formách Anafranilu na základe spontánnych hlásení z trhu. Keďže uvedené účinky sú hlásené na dobrovoľnej báze z populácie nejasnej veľkosti, nie je vždy možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu.

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Frekvencia neznáma: kardiomyopatia, srdcové zlyhanie

#### Poruchy nervového systému

Frekvencia neznáma: sérotonínový syndróm, extrapyramidálne poruchy (vrátane akatázie a tardívnej dyskinézie).

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Frekvencia neznáma: rabdomyolýza (ako komplikácia neuroleptického malígneho syndrómu).

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Frekvencia neznáma: ejakulačné zlyhanie, oneskorená ejakulácia.

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Frekvencia neznáma: zvýšenie hladiny prolaktínu v krvi.

#### Abstinenčné symptómy

Nasledujúce príznaky sa často vyskytujú po náhlom vysadení alebo znížení dávok: nauzea, vracanie, bolesť brucha, hnačka, nespavosť, bolesť hlavy, nervozita a úzkosť (pozri časť 4.4).

#### Zlomeniny kostí

Epidemiologické štúdie vykonané najmä u pacientov vo veku 50 rokov a starších ukazujú zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí dostávajú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a tricyklické antidepresíva. Mechanizmus, ktorý vyvoláva toto riziko, nie je známy.

#### Starší pacienti

Starší pacienti sú zvlášť citliví na anticholinergické, neurologické alebo kardiovaskulárne účinky a na účinky na psychiku. Ich schopnosť metabolizovať a vylučovať liečivá môže byť znížená, čo má za následok riziko zvýšených koncentrácií v plazme pri terapeutických dávkach.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Príznaky a prejavy predávkovania Anafranilu sú podobné ako pri iných tricyklických antidepresívach. Hlavnými komplikáciami sú srdcové abnormality a neurologické poruchy. U detí sa má považovať náhodné požitie akéhokoľvek množstva za vážne a potenciálne smrteľné.

Zriedkavé prípady farmakobezoáru rôznej závažnosti, vrátane prípadov končiacich smrťou, boli hlásené v súvislosti s predávkovaním tabletami Anafranilu s predĺženým uvoľňovaním. Farmakobezoár môže byť rádiokontrastný, čo uľahčí jeho rádiologické potvrdenie (röntgenovým alebo CT zobrazením), ale nemôže diagnózu vylúčiť. Vytvorenie farmakobezoáru môže vyvolať pomalé, ale nepretržité uvoľňovanie a absorpciu klomipramínu, čo môže mať za následok komplikácie z predávkovania, vrátane smrti, ešte hodiny po požití lieku a začatí liečby pozostávajúcej z výplachu žalúdka a podania aktívneho uhlia. Keďže výplach žalúdka môže byť neúčinný a môže naďalej zvyšovať systémové koncentrácie liečiva, u vybraných pacientov sa má zvážiť fyzické odstránenie farmakobezoáru endoskopickým alebo chirurgickým zákrokom. Tieto prípady sú zriedkavé, preto nie je dostatok klinických údajov na určenie optimálnej liečby, ktorá by mala zohľadniť veľkosť a lokáciu farmakobezoáru, symptómy a stav pacienta a koncentráciu liečiva.

### **Príznaky a prejavy**

Príznaky sa obvykle objavujú v priebehu 4 hodín po požití a dosiahnu najväčšiu závažnosť po 24 hodinách. Následkom spomalenej resorpcie (anticholinergický účinok), dlhého polčasu a enterohepatickej cirkulácie liečiva, môže riziko pre pacienta pretrvávajúť až 4 - 6 dní.

Môžu sa vyskytnúť nasledujúce príznaky a prejavy:

Centrálny nervový systém: somnolencia, stupor, kóma, ataxia, nepokoj, agitovanosť, hyperreflexia, svalová stuhnutosť a choreoatetóza, kŕče. Môžu sa pozorovať aj symptómy zodpovedajúce sérotonínovému syndrómu (napr. hyperpyrexia, myoklónia, delírium a kóma).

Kardiovaskulárny systém: hypotenzia, tachykardia, predĺženie intervalu QTc a arytmie vrátane *torsade de pointes*, poruchy prevodu, šok, zlyhanie srdca; vo veľmi zriedkavých prípadoch zastavenie srdca.

Môže sa tiež vyskytnúť útlm dýchania, cyanóza, vracanie, horúčka, mydriáza, potenie a oligúria alebo anúria.

### **Liečba**

Nie je špecifické antidotum, liečba je predovšetkým symptomatická a podporná.

Pri každom podozrení na požitie príliš vysokej dávky Anafranilu, hlavne u detí, je potrebné pacienta hospitalizovať a dôsledne sledovať aspoň 72 hodín.

Ak je pacient pri vedomí, má sa čo najskôr vykonať výplach žalúdka alebo vyvolať vracanie. Ak pacient nie je pri vedomí, majú sa pred výplachom žalúdka zabezpečiť dýchacie cesty endotracheálnou trubicou s manžetou a nemá sa vyvolávať vracanie. Tieto opatrenia sa odporúča vykonať až do 12 hodín alebo aj dlhšie po predávkovaní, pretože anticholinergický účinok liečiva môže spomaliť vyprázdňovanie žalúdka. Podanie aktívneho uhlia môže pomôcť pri znížení resorpcie liečiva.

Pretože sú správy o tom, že fyzostigmín môže vyvolať ťažkú bradykardiu, asystóliu a epileptické záchvaty, jeho použitie v prípadoch predávkovania Anafranilu sa neodporúča. Hemodialýza alebo peritoneálna dialýza nie sú účinné pre príliš nízke koncentrácie klomipramínu v plazme.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidepressívum, neselektívny inhibitor spätného vychytávania monoamínov, ATC kód: N06AA04.

#### Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že terapeutická účinnosť Anafranilu je založená na jeho schopnosti inhibovať neurónové spätné vychytávanie noradrenalínu (NA) a sérotonínu (5-HT), ktoré sa uvoľňujú do synaptickej štrbiny, pričom dôležitejším z týchto účinkov je inhibícia spätného vychytávania 5-HT.

Anafranil má aj široké farmakologické spektrum účinkov, ktoré zahŕňa alfa<sub>1</sub>-adrenolytické, anticholinérgické, antihistamínové a antisérotonínérgické (blokované receptory 5-HT) vlastnosti.

#### Farmakodynamické účinky

Anafranil pôsobí na depresívny syndróm ako celok, najmä však na typické črty ako psychomotorická retardácia, depresívna nálada a úzkosť. Klinická odpoveď zvyčajne nastupuje po 2 - 3 týždňoch liečby.

Anafranil má tiež špecifický účinok na obsedantno-kompulzívne poruchy, ktorý sa líši od jeho antidepresívnych účinkov.

Pri chronickej bolesti, so somatickými príčinami alebo bez nich, sa pôsobenie Anafranilu pravdepodobne zakladá na uľahčení sérotonínovej a noradrenalínovej neurotransmisie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa klomipramín úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Premena na aktívny metabolit N-desmetylklomipramín pri prvom prechode pečeňou znižuje systémovú biologickú dostupnosť nezmeneného klomipramínu asi na 50 %.

Po jednorazovom podaní 25 mg obalenej tablety a 75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sa pozorovala priemerná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie (C<sub>max</sub>) klomipramínu 63,37 ± 12,71 ng/ml resp. 32,55 ± 8,10 ng/ml (T<sub>max</sub> 4,83 ± 0,39 hod. resp. 9,00 ± 1,81 hod.). Denná dávka 75 mg, ktorá sa podáva buď ako obalené tablety 25 mg 3-krát denne, alebo ako tablety s predĺženým uvoľňovaním 75 mg 1-krát denne, vyvoláva rovnovážne plazmatické koncentrácie v rozmedzí asi 20 - 175 ng/ml.

Rovnovážne plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu N-desmetylklomipramínu majú podobný priebeh. Pri dennej dávke 75 mg Anafranilu sú však koncentrácie metabolitu o 40 – 85 % vyššie ako koncentrácie klomipramínu.

### Distribúcia

Na bielkoviny plazmy sa viaže 97,6 % klomipramínu. Klomipramín je v tele extenzívne distribuovaný so zdanlivým distribučným objemom asi 12 – 17 l/kg telesnej hmotnosti. Koncentrácie v mozgovomiechovom moku dosahujú asi 2 % koncentrácie v plazme. Klomipramín prestupuje do materského mlieka a jeho koncentrácie sú podobné ako v plazme. Klomipramín prestupuje cez placentu.

### Biotransformácia

Hlavnou metabolickou dráhou klomipramínu je demetylácia za vzniku aktívneho metabolitu N-desmetylklomipramínu. N-desmetylklomipramín môže vzniknúť pôsobením niekoľkých enzýmov P450, predovšetkým CYP3A4, CYP2C19 a CYP1A2. Klomipramín a N-desmetylklomipramín sú hydroxylované na 8-hydroxyklomipramín alebo 8-hydroxy-N-desmetylklomipramín. Klomipramín je hydroxylovaný aj v polohe 2 a N-desmetylklomipramín môže byť ďalej demetylovaný na didesmetylklomipramín. 2- a 8-hydroxymetabolity sa vylučujú primárne močom ako glukuronidy. Elimináciu aktívnych zložiek, klomipramínu a N-desmetylklomipramínu, premenou na 2- a 8-hydroxyklomipramín katalyzuje CYP2D6.

### Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie klomipramínu z krvi je 21 hodín (rozmedzie 12 - 36 hodín) a desmetylklomipramínu 36 hodín.

Po jednorazovom podaní klomipramínu sa asi 2/3 dávky vylúčia močom vo forme konjugátov rozpustných vo vode a 1/3 stolicou. Močom sa z podanej dávky vylúčia v nezmenenej forme asi 2 % klomipramínu a 0,5 % desmetylklomipramínu.

### Linearita

Farmakokinetika klomipramínu je v rozsahu 25 až 100 mg úmerná dávke.

#### Vplyv jedla

Jedlo nemá významný vplyv na farmakokinetiku klomipramínu. Pri podaní Anafranilu s jedlom môže dôjsť k miernemu oneskoreniu začiatku absorpcie.

#### Vplyv veku

U starších pacientov má v porovnaní s mladšími pacientmi klomipramín relatívne nízky klírens. Bolo hlásené, že terapeutický rovnovážny stav sa dosiahne pri nižších dávkach ako u pacientov v strednom veku. U starších pacientov sa má klomipramín podávať s opatnosťou.

#### Porucha funkcie obličiek

K dispozícii nie sú žiadne špecifické správy popisujúce farmakokinetiku klomipramínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Hoci sa klomipramín vylučuje do moču a stolice vo forme neaktívnych metabolitov, ich kumulácia môže následne zapríčiniť kumuláciu materskej zlúčeniny a aktívnych metabolitov. V prípade stredne závažnej a závažnej poruchy funkcie obličiek sa odporúča počas liečby pacienta monitorovať.

#### Porucha funkcie pečene

Klomipramín je extenzívne metabolizovaný pečeňou prostredníctvom CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 a CYP1A2, porucha pečene môže mať dopad na jeho farmakokinetiku. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má klomipramín podávať s opatnosťou.

#### Senzitivita v rámci etník

Hoci sa vplyv etnickej a rasovej senzitivity na farmakokinetiku klomipramínu nijako rozsiahlo neštudoval, metabolizmus klomipramínu a jeho aktívnych metabolitov je riadený genetickými faktormi, čo vedie k slabým alebo silným metabolizátorom liečiva a jeho metabolitov. Metabolizmus klomipramínu u kaukazskej populácie nemožno extrapolovať na ázijskú, obzvlášť nie na japonskú a čínsku pre výrazné rozdiely v metabolizme klomipramínu medzi týmito dvoma etnickými skupinami.

#### Liekové formy s predĺženým uvoľňovaním

Predĺžené uvoľňovanie klomipramínu z Anafranilu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním poskytuje vyrovnanjší farmakokinetický profil s udržiavaním terapeutických koncentrácií v plazme počas 24 hodín. V priemere sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie do 9 hodín po dávke. Po podaní 75 mg klomipramínu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním sa zaznamenala polovičná hodnota C<sub>max</sub> ako je maximálna plazmatická koncentrácia po podaní 25 mg tabliet trikrát denne. Celková expozícia však zostala nezmenená. Po viacnásobnom podaní liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním sú v rovnovážnom stave hodnoty C<sub>min</sub> a C<sub>max</sub> v terapeutickom rozsahu. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sú bioekvivalentné s obalenými tabletami a kapsulami.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Toxicita po opakovanom podaní

Pri dávkach klomipramínium-chloridu 10-násobne vyšších ako je maximálna odporúčaná denná dávka u ľudí bola pozorovaná fosfolipidóza a zmeny na semenníkoch, čo sú účinky bežne spájané s tricyklickými antidepresívami.

#### Reprodukčná toxicita

Pri perorálnych dávkach do 24 mg/kg sa u potkanov nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na schopnosť rozmnožovania, vrátane mužskej a ženskej fertility.

Pri dávkach do 100 mg/kg u myši, 50 mg/kg u potkanov a 60 mg/kg u zajacov neboli zaznamenané žiadne teratogénne účinky.

#### Mutagenita

S klomipramínium-chloridom bolo vykonaných viacero *in vitro* a *in vivo* testov mutagenity, pričom neboli preukázané žiadne mutagénne vlastnosti.

### Karcinogenita

U myší a potkanov neboli po 104 týždňovej liečbe klomipramínium-chloridom preukázane žiadne dôkazy o karcinogenite.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Anafranil 10:**

laktóza, monohydrát  
kukuričný škrob  
hypromelóza  
stearát horečnatý  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
mastenec  
kopovidón  
oxid titaničitý (E171)  
sacharóza  
povidón  
žltý oxid železitý (E172)  
makrogol 8000  
celulóza, mikrokryštalická

#### **Anafranil 25:**

laktóza, monohydrát  
kukuričný škrob  
hypromelóza  
stearát horečnatý  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
mastenec  
kopovidón  
oxid titaničitý (E171)  
sacharóza  
povidón  
žltý oxid železitý (E172)  
makrogol 8000  
celulóza, mikrokryštalická  
glycerol (85 %)  
kyselina stearová

#### **Anafranil SR 75:**

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát  
stearát vápenatý  
polyakrylátová disperzia 30 %  
hypromelóza  
ricínový olej, hydrogenovaný  
červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.



### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

**Anafranil 10:** Tento liek nevyžaduje špeciálne podmienky na uchovávanie.

**Anafranil 25:** Tento liek uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**Anafranil SR 75:** Tento liek nevyžaduje špeciálne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Anafranil 10: blister PVC/PE/PVDC/Alu; 30 tabliet

Anafranil 25: blister PVC/PE/PVDC/Alu; 30 tabliet

Anafranil SR 75: blister PVC/Alu; 20 tabliet

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viedeň  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Anafranil 10: 30/0157/21-S

Anafranil 25: 30/0006/70-CS

Anafranil SR 75: 30/0172/91-CS

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie

Anafranil 10, Anafranil 25: 30. decembra 1970

Anafranil SR 75: 22. mája 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie:

Anafranil 10, Anafranil 25, Anafranil SR 75: 29. marca 2007

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026