

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**ANAFRANIL 25 mg obalené tablety**  
**ANAFRANIL SR 75 mg tablety s řízeným uvolňováním**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Clomipramini hydrochloridum

Anafranil obsahuje clomipramini hydrochloridum 25 mg v 1 obalené tabletě.

Anafranil SR obsahuje clomipramini hydrochloridum 75 mg v 1 tabletě s řízeným uvolňováním.

Pomocné látky se známým účinkem:

Anafranil: laktóza, sacharóza

Anafranil SR: hydrogenricinomakrogol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÉ FORMY

**Anafranil:** obalené tablety

*Popis přípravku:* světle žluté, kulaté, vypouklé obalené tablety

**Anafranil SR:** tablety s řízeným uvolňováním

*Popis přípravku:* bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky růžové barvy, dělené po obou stranách tablety půlicí rýhou, na jedné straně tablety je vyraženo CG/CG, na druhé straně GD/GD

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### **Dospělí**

Léčba depresivních stavů různé etiologie a symptomatologie: např.

- endogenní, reaktivní, neurotická, organická, maskovaná a involuční forma deprese
- deprese spojená se schizofrenií a poruchami osobnosti
- depresivní syndromy vyvolané presenilitou, senilitou, chronickou bolestí a chronickými somatickými onemocněními
- depresivní poruchy nálad reaktivního, neurotického nebo psychopatického původu

Obsedantně-kompulzivní porucha.

Fobie a záchvaty paniky.

Kataplexie doprovázející narkolepsii.

Chronické bolestivé stavy v rámci komplexního terapeutického programu.

##### **Děti a dospívající**

Obsedantně-kompulzivní porucha.

Enuresis nocturna (u dětských pacientů starších než 5 let a za předpokladu, že byla vyloučena organická příčina).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby Anafranilem je nutné stanovit hladinu kaliumu v krvi a v případě potřeby je nutné ji upravit léčbou (viz bod 4.4).

Dávkování a způsob podání by měly být stanoveny individuálně a přizpůsobeny stavu pacienta tak, aby bylo dosaženo optimálního efektu s co nejnížší dávkou.

Dávku je nutné zvyšovat opatrně, zvláště u starších nebo dospívajících pacientů, kteří obvykle reagují na podání Anafranilu výrazněji než pacienti střední věkové skupiny.

Po dosažení terapeutické odpovědi je nutné pokračovat v udržovací léčbě optimální dávkou, aby se zabránilo relapsům. Pacienti s rekurentní depresí v anamnéze vyžadují delší trvání udržovací léčby. Trvání udržovací léčby a nutnost další léčby je nutno periodicky vyhodnocovat. Aby se zabránilo možnému prodloužení QT intervalu a serotonergní toxicitě, je doporučeno dodržovat doporučené dávkování Anafranilu a zvyšovat jeho dávky s opatrností, zejména pokud jsou zároveň podávány přípravky prodlužující QT interval nebo jiné serotonergní přípravky (viz body 4.4 a 4.5).

Je nutné se vyvarovat náhlého přerušení léčby Anafranilem kvůli možným příznakům z vysazení. Proto je po pravidelném dlouhodobém užívání zapotřebí snižovat dávku postupně a pacienta při ukončování léčby Anafranilem pečlivě sledovat.

Lékové formy s okamžitým uvolňováním (obalené tablety) a tablety s řízeným uvolňováním jsou v ekvivalentních dávkách zaměnitelné.

### ***Deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy, fobie***

Léčbu zahajujeme dávkou 50-75 mg denně (1 obalovaná tableta 25 mg 2 až 3krát denně nebo 1 tableta s řízeným uvolňováním 75 mg 1x denně, nejlépe večer). V průběhu prvního týdne léčby denní dávku zvyšujeme postupně, např. o 25 mg vždy po několika dnech (podle tolerance pacienta) až do dávky 100 až 150 mg. V závažných případech může být tato dávka zvýšena až na maximum 250 mg denně. Po dosažení výrazného zlepšení zdravotního stavu je možné přejít na udržovací denní dávku 50 až 100 mg.

### ***Záchvaty paniky, agorafobie***

Zpočátku se podává 25 mg denně. V závislosti na snášenlivosti léčby je dávka zvyšována až do dosažení žádoucí odpovědi. Potřebná denní dávka je individuální a pohybuje se mezi 25 až 100 mg. V případě potřeby je možné dávku zvýšit na 150 mg. Doporučuje se, aby léčba trvala alespoň šest měsíců a aby byla během této doby udržovací dávka pomalu snižována.

### ***Kataplexie doprovázející narkolepsii***

Anafranil se podává v denní dávce 25 až 75 mg.

### ***Chronické bolestivé stavy***

Dávka je individuální (25 mg až 150 mg) denně a musí být vzata v úvahu doprovodná analgetická léčba a možnost snížení dávky analgetik.

## **Dávkování a způsob podání u zvláštních populací**

### ***Geriatrickí pacienti (ve věku 65 let a více)***

Starší pacienti v porovnání s pacienty středního věku vykazují silnější odpověď na Anafranil, proto je při léčbě starších pacientů Anafranilem nutná obezřetnost a dávku je nutno zvyšovat opatrně. Léčbu zahajujeme obvykle dávkou 25 mg 1x denně. Během 10 dnů je možné dávku zvýšit až na 50 mg denně a udržovat ji do ukončení léčby.

### ***Děti a dospívající***

Dospívající v porovnání s pacienty středního věku vykazují silnější odpověď na Anafranil, proto je při léčbě dospívajících Anafranilem nutná obezřetnost a dávku je nutno zvyšovat opatrně.

### ***Obsedantně-kompulzivní porucha***

Počáteční dávka je obvykle 25 mg za den a může být po dobu prvních 2 týdnů, podle snášenlivosti, postupně zvyšována (rozdělena do několika dávek) až do maximální dávky 3 mg/kg nebo 100 mg, podle toho, co je nižší. Potom může být dávka během několika týdnů dále zvyšována na maximální denní dávky 3 mg/kg nebo 200 mg, podle toho, co je nižší.

### ***Enuresis nocturna***

Počáteční denní dávka během prvního týdne je u dětí ve věku:

- 5 - 8 let - 25 mg
- 9 - 12 let - 25 až 50 mg
- nad 12 let - 25 až 75 mg

Následně mohou být vyšší dávky podány pacientům, u nichž nebylo dosaženo úplné léčebné odpovědi. Tablety by se měly podávat v jedné dávce po večeři, pouze u dětí, které se pomůčují brzy po usnutí, by měla být část dávky podána dříve (v 16 hod). Po dosažení žádané odpovědi je třeba pokračovat v léčbě (po dobu 1 až 3 měsíců) a dávku pomalu snižovat.

S podáváním Anafranilu dětem mladším 5 let nejsou žádné zkušenosti.

### **Porucha funkce ledvin**

Anafranil je nutno podávat s obezřetností pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

### **Porucha funkce jater**

Anafranil je nutno podávat s obezřetností pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

### **Způsob podání**

Způsob podání se řídí podle individuálního stavu pacienta. Tablety s řízeným uvolňováním se musí polykat celé. Anafranil je možné užít s jídlem nebo bez něho.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Zkřížená hypersenzitivita na tricyklická antidepresiva dibenzazepinové skupiny.

Anafranil se nesmí podávat jak v kombinaci, tak během 14 dnů před a po léčbě inhibitory MAO (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce). Souběžná léčba selektivními reverzibilními inhibitory MAO-A, jako např. moklobemid, je také kontraindikována.

Anafranil nesmí být podáván pacientům po nedávno prodělaném infarktu myokardu a pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### ***Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu***

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je přípravek Anafranil předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní epizodou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

### ***Další psychiatrické účinky***

U mnoha pacientů se záchvaty paniky byla na začátku léčby Anafranilem pozorována výraznější úzkost (viz bod 4.2). Toto paradoxní počáteční zvýraznění úzkosti nastává během prvních několika dnů léčby a obvykle odezní do 14 dnů.

Aktivace psychózy byla u schizofrenních pacientů při léčbě tricyklickými antidepresivy pozorována jen zcela výjimečně.

U pacientů s cyklickými afektivními poruchami, kteří byli léčeni tricyklickými antidepresivy, byly během depresivní fáze pozorovány hypomanické a manické příhody. V těchto případech je nutné dávku Anafranilu snížit nebo jej zcela vysadit a podat antipsychotickou léčbu. Pokud je to nezbytné, je možné po odeznění epizod v léčbě Anafranilem pokračovat, ale s nižší dávkou.

U predisponovaných a u starých pacientů mohou tricyklická antidepresiva vyprovokovat farmakogenní (delirantní) psychózy, zejména v noci. Tyto příhody vymizí během několika dní po vysazení léku.

### ***Srdeční a cévní poruchy***

Anafranil se musí podávat se zvláštní opatrností u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, zejména u pacientů s kardiovaskulární insuficiencí, poruchou srdečního převodního systému (A-V blok I. – III. stupně) nebo arytmií. U pacientů s výše uvedenými srdečními obtížemi a také u starších pacientů je nutné monitorování srdečních funkcí a EKG.

Při vysokých terapeutických dávkách nebo vysoké hladině klomipraminu v plazmě existuje riziko prodloužení QTc intervalu a torsades de pointes, které bylo pozorováno v případě souběžné terapie se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo serotoninem nebo inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI). Proto je nutno se vyhnout současnému podávání přípravků, které mohou způsobit akumulaci klomipraminu. Podobně je nutno se vyhnout současnému podávání přípravků, které prodlužují QT interval (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce). Bylo zjištěno, že hypokalemie je rizikový faktor prodloužení QT intervalu a torsades de pointes. Před zahájením léčby Anafranilem je proto nutné upravit hladinu kalia v séru (viz body 4.2 a 4.5).

Před zahájením léčby se doporučuje zkontrolovat krevní tlak, protože jedinci s posturální hypotenzí nebo labilní cirkulací mohou reagovat na podání léku poklesem tlaku.

### ***Serotoninový syndrom***

Vzhledem k riziku serotonergní toxicity se doporučuje dodržovat doporučené dávky. Serotoninový syndrom (s příznaky jako hyperpyrexie, myoklonus, agitovanost, křeče, delirium a kóma) se může vyskytnout při současném podání serotonergní medikace jako SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva, buprenorfin nebo lithium (viz body 4.2 a 4.5).

Při podání fluoxetinu se doporučuje wash-out perioda 2 až 3 týdny před jeho podáním nebo po něm.

### ***Křeče***

Tricyklická antidepresiva snižují křečový práh, a proto musí být Anafranil používán s velkou opatrností u pacientů s epilepsií nebo jinými predispozičními faktory ke křečím, tj. při poškození mozku různé etiologie, současné léčbě neuroleptiky, odvykání alkoholu nebo při vysazení léků s antikonvulzivními vlastnostmi (např. benzodiazepinů). Výskyt křečí je pravděpodobně závislý na dávce, proto se nedoporučuje překračovat maximální denní dávku.

Podobně jako jiná tricyklická antidepresiva i Anafranil se může podávat v kombinaci s elektrokonvulzivní terapií, ale pouze pod přísným dohledem lékaře.

### ***Anticholinergní účinky***

U pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem, glaukomem s úzkým úhlem nebo retencí moče (např. při onemocnění prostaty) v anamnéze je nutno Anafranil kvůli jeho anticholinergním účinkům podávat opatrně.

U pacientů s kontaktními čočkami může snížená lakrimace a nahromadění mukózních sekretů, způsobené anticholinergními účinky tricyklických antidepresiv, vyvolat poškození epitelu rohovky.

### ***Léčba speciální populace***

U pacientů s těžkým poškozením jater a tumory dřeně nadledvin (feochromocytom, neuroblastom), je nutná zvýšená opatrnost, protože může dojít k vyvolání hypertenzní krize.

Vzhledem k možné kardiotoxicitě je rovněž nutná opatrnost u pacientů s hypertyreózou a u pacientů užívajících přípravky k léčbě onemocnění štítné žlázy.

U pacientů s chorobami jater a ledvin se doporučuje pravidelné monitorování jaterních enzymů a ledvinných funkcí.

Zvýšená opatrnost je také nutná u pacientů s chronickou zácpou. Tricyklická antidepresiva mohou vyvolat, zejména u starých nebo dlouhodobě ležících pacientů, paralytický ileus.

Dlouhodobé používání tricyklických antidepresiv může vést ke zvýšenému výskytu zubního kazu, proto jsou doporučovány pravidelné stomatologické kontroly.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a kognitivního a behaviorálního vývoje nejsou dostupné.

Při zahájení léčby enuresis nocturna u dětí a dospívajících musí být individuálně zváženo přínos léčby oproti riziku. Je nutno zvážit alternativní způsob léčby.

U dětí mladších 5 let nejsou žádné zkušenosti.

U dětí a dospívajících není dostatečný průkaz bezpečnosti a účinnosti pro léčbu depresivních stavů různé etiologie a symptomatologie, fobií a záchvatů paniky, kataplexie doprovázející narkolepsii a chronické bolesti. Použití Anafranilu u dětí a dospívajících (do 17 let věku) se v těchto indikacích nedoporučuje.

### **Počet leukocytů**

Přestože se v průběhu léčby Anafranilem vyskytlo jen málo případů, kdy byly pozorovány změny v bílém krevním obraze, doporučují se v průběhu léčby Anafranilem pravidelné kontroly krevního obrazu a sledování výskytu takových symptomů, jako je horečka a bolest v krku, a to především v prvních měsících léčby nebo při dlouhodobé terapii.

### **Anestezie**

Před celkovou nebo lokální anestezií je třeba anesteziologa upozornit, že pacient je léčen Anafranilem (viz bod 4.5).

### **Vysazení léčby**

Přípravek je nutné vysazovat postupně, protože náhlé vysazení může vyprovokovat výskyt nežádoucích účinků. Při rozhodnutí ukončit léčbu je nutno snižovat dávky tak rychle, jak je to možné, ale s ohledem na skutečnost, že náhlé vysazení může mít některé následky (viz bod 4.8).

### **Laktóza a sacharóza**

Anafranil obsahuje laktózu a sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy nebo fruktózy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### **Hydrogenricinomakrogol**

Anafranil SR obsahuje hydrogenricinomakrogol. Může způsobit podráždění žaludku a průjem.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **Interakce, které znamenají kontraindikaci**

#### **Inhibitory MAO**

Anafranil se nesmí podávat nejméně dva týdny po skončení léčby inhibitory MAO (zde je riziko vzniku těžkých stavů, jako je hypertenzní krize, hyperpyrexie a serotoninového syndromu zahrnujícího např. myoklonus, agitovanost, křeče, delirium, kóma). Inhibitory MAO, které jsou silnými inhibitory CYP2D6 *in vivo*, jako je moklobemid, jsou při podání klomipraminu kontraindikovány.

Bylo prokázáno, že Anafranil může být podán za 24 hodin po léčbě reverzibilním inhibitorem MAO-A, jako je moklobemid, ale dvoutýdenní interval (wash-out period) musí být dodržen, jestliže inhibitor MAO-A je podáván po léčbě Anafranilem.

### **Interakce, při nichž není doporučeno současné podání**

#### **Antiarytmika**

Antiarytmika (jako chinidin a propafenon), která jsou silnými inhibitory CYP2D6, by neměla být užitá v kombinaci s tricyklickými antidepresivy.

### **Diuretika**

Souběžné podávání Anafranilu s diuretiky může působit hypokalemií, která zvyšuje riziko prodloužení QT a torsades de pointes. V případě výskytu hypokalemie je proto nutné zajistit adekvátní léčbu před podáním Anafranilu (viz body 4.2 a 4.4).

### **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

SSRI, které inhibují CYP2D6, jako fluoxetin, paroxetin nebo sertralin, a další včetně inhibitorů CYP1A2 a CYP2C19 (např. fluvoxamin) mohou rovněž zvyšovat plazmatické koncentrace klomipraminu, což vede k odpovídajícím nežádoucím účinkům. Při současném podání fluvoxaminu rovnovážné sérové koncentrace klomipraminu vzrostly přibližně 4krát (N-demethylklomipramin klesl přibližně 2krát).

Navíc může současná léčba SSRI vést k aditivnímu účinku na serotonergní systém (viz Serotonergní látky).

Viz body 4.2 a 4.4.

### **Serotonergní látky**

Je-li klomipramin podáván se serotonergní léčbou, např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), serotoninem a inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI), tricyklickými antidepresivy, buprenorfinem nebo lithiem, může vzniknout serotoninový syndrom (viz body 4.2 a 4.4). U fluoxetinu je doporučováno wash-out období 2 až 3 týdny před i po léčbě.

### **Interakce, které je nutno vzít v úvahu**

#### **Interakce posilující účinek Anafranilu**

Současné podání CYP2D6 inhibitorů může vést u pacientů s dobrým debrisochin/spartein metabolickým fenotypem ke zvýšení koncentrace obou léčivých látek až na trojnásobek, ústícím v jejich proměnu ve špatně metabolizující fenotyp. Při současném podávání CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4 inhibitorů se očekává zvýšení hladin klomipraminu a snížení N-demethylklomipraminu, což nemusí ovlivnit celkovou farmakologii.

### **Terbinafin**

Současné podání Anafranilu s perorálním antimykotikem terbinafin, silným inhibitorem CYP2D6, může způsobit zvýšenou expozici a akumulaci klomipraminu a jeho N-demetylovaného metabolitu. Proto může být nutná úprava dávkování Anafranilu při podání s terbinafinem.

### **Cimetidin**

Současné podání s antagonistou H<sub>2</sub> receptorů, cimetidinem (inhibitor různých P450 isoenzymů, vč. CYP2D6 a CYP3A4), může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací tricyklických antidepresiv, proto je nutno jejich dávku snížit.

### **Perorální kontraceptiva**

Mezi perorálními kontraceptivy (15 a 30 µg ethynilestradiolu denně) a Anafranilem (25 mg denně) nebyla doložena žádná interakce. Estrogeny nejsou známy jako inhibitory CYP2D6, hlavního enzymu podílejícího se na vylučování klomipraminu, proto se interakce neočekává. Přesto v několika případech u vysokých dávek estrogenu (50 µg denně) podaných současně s tricyklickými antidepresivy došlo ke zvýšení nežádoucích účinků a terapeutické odpovědi. Význam těchto případů pro současné podávání klomipraminu a nízkodávkových estrogenů není znám. U vysokých dávek estrogenu (50 µg denně) se doporučuje monitorovat terapeutickou odpověď tricyklických antidepresiv a případně upravit dávky.

### **Antipsychotika**

Současná léčba antipsychotiky (napří, fenotiaziny) může mít za následek zvýšení plazmatické koncentrace tricyklických antidepresiv, snížení křečového prahu a zvýšení pohotovosti ke křečím. Kombinace s thioridazinem může vyvolat těžké srdeční arytmie.

### **Methylfenidát**

Methylfenidát může též zvyšovat koncentraci tricyklických antidepresiv potenciální inhibicí jejich metabolismu, a proto je nutné dávky tricyklických antidepresiv snížit.

### ***Valproát***

Současné podání valproátu s klomipraminem může způsobit inhibici CYP2C a/nebo UGT enzymů s následnou zvýšenou plazmatickou hladinou klomipraminu a demethylklomipraminu.

### ***Grapefruit, grapefruitová nebo brusinková šťáva***

Současné podání Anafranilu s grapefruitem, grapefruitovou nebo brusinkovou šťávou může zvýšit plazmatickou koncentraci klomipraminu.

## **Interakce zeslabující účinek Anafranilu**

### ***Rifampicin***

Rifampicin (induktor CYP3A a CYP2C) může snižovat koncentrace klomipraminu, protože současné podání léků, které indukují izoenzymy cytochromu P450, zejména CYP3A4 a CYP2C19, mohou zrychlit metabolismus a snížit účinnost Anafranilu.

### ***Antikonvulziva***

Antikonvulziva (induktory CYP3A a CYP2C) jako barbituráty, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin mohou snižovat koncentrace klomipraminu, protože současné podání léků, které indukují izoenzymy cytochromu P450, zejména CYP3A4 a CYP2C19, mohou zrychlit metabolismus a snížit účinnost Anafranilu.

### ***Kouření cigaret***

Známé induktory CYP1A2 (např. sloučeniny nikotinu v cigaretovém kouři) snižují plazmatické koncentrace tricyklických látek. U kuřáků byly hladiny klomipraminu v ustáleném stavu 2krát nižší oproti nekuřákům (u N-demethylklomipraminu nedošlo ke změně).

### ***Kolestipol a kolestyramin***

Současné podání iontovýměnných pryskyřic jako kolestyramin nebo kolestipol může snížit plazmatické hladiny klomipraminu. Doporučuje se oddělené podání klomipraminu a pryskyřic tak, že lék je podáván nejméně 2 hodiny před nebo 4-6 hodin po podání pryskyřice.

### ***Třezalka tečkovaná***

Současné podání Anafranilu s třezalkou během léčby může snížit plazmatické hladiny klomipraminu.

## **Interakce ovlivňující jiné léky**

### ***Anticholinergika***

Tricyklická antidepresiva mohou zesílit účinek těchto léků (např. fenotiazinu, antiparkinsonik, antihistaminik, atropinu, biperidenu) při léčbě očních chorob, CNS, střevních chorob a onemocnění močového měchýře.

### ***Adrenergní blokátory***

Anafranil může snížit nebo zrušit antihypertenzní účinek adrenergních blokátorů jako jsou guanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin a alfa-metyldopa. Proto by u pacientů s vysokým krevním tlakem měla být užitá antihypertenziva s odlišným typem účinku (např. vazodilatancia nebo beta-blokátory).

### ***CNS tlumící léky***

Tricyklická antidepresiva mohou zesílit účinek alkoholu a jiných centrálně tlumivých látek (např. barbiturátů, benzodiazepinů nebo celkových anestetik).

### ***Sympatomimetika***

Anafranil může potencovat kardiovaskulární účinky sympatomimetik, jako jsou adrenalin, noradrenalin, izoprenalin, efedrin, fenylefrin (např. lokálních anestetik).

### ***Antikoagulancia***

Některá tricyklická antidepresiva mohou potencovat antikoagulační efekt kumarinových derivátů, např. warfarinu, pravděpodobně inhibicí jejich metabolismu (CYP2C9). Není důkaz o schopnosti klomipraminu inhibovat

metabolismus antikoagulantů, jako např. warfarinu, nicméně doporučuje se důkladné sledování plazmatických hladin protrombinu.

Klomipramin je také *in vitro* ( $K_i = 2,2$  mikromol) a *in vivo* inhibitor CYP2D6 (sparteinová oxidace); proto může u extenzivních metabolizérů zvyšovat koncentrace současně podávaných látek, které jsou primárně vylučovány pomocí CYP2D6.

#### **Látky prodlužující QT interval**

Při supratherapeutických dávkách nebo vysoké hladině klomipraminu v plazmě existuje riziko prodloužení QTc intervalu a torsades de pointes. Léky, které mohou při souběžném podání zvýšit hladinu klomipraminu v plazmě smí být podávány s klomipraminem pouze se zvýšenou opatrností. Jedná se zejména o léky ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo serotoninu a inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI). Dále o antiarytmika (amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidinová antiarytmika, sotalol a další), diuretika a další léky působící depleci kalia, tricyklická antidepresiva a lithium, ostatní inhibitory CYP2D6, perorální kontraceptiva, antipsychotika a agonisty dopaminu (např. methylfenidát) a některé další léky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace klomipraminu (např. terbinafin, cimetidin a valproát).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### **Těhotenství**

K dispozici jsou pouze omezené údaje o užití Anafranilu během těhotenství, které naznačují možný nepříznivý účinek na plod nebo vznik vrozených vývojových poruch, Anafranil by měl být během těhotenství užíván jen tehdy, pokud předpokládaný přínos léčby převáží možné riziko pro plod.

U novorozenců, jejichž matky užívaly tricyklická antidepresiva až do doby porodu, byly pozorovány v průběhu prvních hodin a dnů po narození nežádoucí účinky způsobené vysazením léku (např. dyspnoe, letargie, koliky, dráždivost, hypotenze nebo hypertenze, třes, spazmy). Léčba matky Anafranilem by proto měla být postupně ukončena nejpozději sedm týdnů před vypočítaným termínem porodu.

#### **Kojení**

Podle omezených údajů přijímá dítě s mateřským mlékem velmi malou dávku klomipraminu (relat. dětská dávka 1,3 – 2,2 %). Pokud byly měřeny plazmatické koncentrace u kojených dětí, byly velmi nízké nebo pod limitem detekce. Nežádoucí účinky u kojených dětí nebyly dosud popsány.

Vzhledem k malé zkušenosti s podáváním klomipraminu během kojení a k jeho dlouhému eliminačnímu poločasu je však vhodnější během kojení zvolit jinou léčbu.

#### **Fertilita**

K dispozici nejsou žádné zvláštní údaje, které by mohly být doporučeny ženám ve fertilním věku.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacienty léčené Anafranilem je nutné upozornit, že byly pozorovány rozmazané neostré vidění, a jiné nervové a psychiatrické poruchy jako jsou spavost, poruchy pozornosti, zmatenost, desorientace, zhoršení deprese, delirium a další (viz bod 4.8). Pokud se tyto projeví, nesmí pacienti řídit motorová vozidla, obsluhovat stroje nebo vykonávat jiné činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je také nutné zdůraznit, že alkohol nebo i jiné léky potencují účinek Anafranilu (viz bod 4.5).

### **4.8. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a přechodné, odeznějí během léčby nebo po snížení dávky. Ne vždy odpovídají koncentraci léku v plazmě nebo podané dávce. Často je obtížné rozlišit nežádoucí účinky od příznaků deprese, jako je únava, poruchy spánku, nervozita, úzkost, zácpa, sucho v ústech.

Při výskytu závažných neurologických nebo psychiatrických nežádoucích účinků musí být léčba Anafranilem ukončena.

Nežádoucí účinky jsou roztrženy podle četnosti výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté: ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné  $< 0,01$  % ( $< 1/10\,000$ ), včetně izolovaných hlášení.



Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Leukopenie, agranulocytosa, trombocytopenie, eosinofilie                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Časté                                                       | Sinusová tachykardie, palpitace, ortostatická hypotenze, klinicky nezávažné změny EKG (např. změny ST a T úseku) u pacientů s normálním nálezem na srdci                                                                                                                  |
| Méně časté                                                  | Arytmie, zvýšený krevní tlak                                                                                                                                                                                                                                              |
| Velmi vzácné                                                | Poruchy srdečního převodního systému (tj. rozšíření komplexu QRS, prodloužený QT interval, změny PQ, blok raménka, torsade de pointes u pacientů s hypokalemií)                                                                                                           |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Časté                                                       | Tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Endokrinní poruchy</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi vzácné                                                | nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy oka</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Poruchy akomodace, rozmazané neostře vidění                                                                                                                                                                                                                               |
| Časté                                                       | Mydriáza                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Velmi vzácné                                                | Glaukom                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Nauzea, sucho v ústech, zácpa                                                                                                                                                                                                                                             |
| Časté                                                       | Zvracení, zažívací obtíže, průjem                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Únava                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Velmi vzácné                                                | Edém (lokální nebo generalizovaný), alopecie, hyperpyrexie                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi vzácné                                                | Hepatitida s nebo bez ikteru                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi vzácné                                                | Anafylaktické a anafylaktoidní reakce včetně hypotenze                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Vyšetření</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Zvýšení tělesné hmotnosti                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Časté                                                       | Zvýšené transaminázy                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Velmi vzácné                                                | Abnormální EEG                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Zvýšená chuť k jídlu                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Časté                                                       | Snížená chuť k jídlu                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Časté                                                       | Svalová slabost                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Závrať, třes, bolest hlavy, myoklonus, somnolence                                                                                                                                                                                                                         |
| Časté                                                       | Poruchy řeči, parestezie, hypertonie, porucha chuti, poruchy paměti, poruchy pozornosti                                                                                                                                                                                   |
| Méně časté                                                  | Křeče, ataxie                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Velmi vzácné                                                | Neuroleptický maligní syndrom                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Neklid                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Časté                                                       | Zmatenost doprovázená poruchou orientace a halucinacemi (zvláště u starších pacientů a pacientů trpících Parkinsonovou nemocí), stavy úzkosti, vzrušení, poruchy spánku, mánie, hypománie, agresivita, depersonalizace, zhoršení deprese, nespavost, noční můry, delirium |
| Méně časté                                                  | Aktivace psychotických příznaků                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Velmi časté                                                 | Poruchy mikce                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Velmi vzácné                                                | Retence moči                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                   |                                                                     |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>       |                                                                     |
| Velmi časté                                       | Poruchy libida, erektilní dysfunkce                                 |
| Časté                                             | Galaktorea, zvětšení prsů                                           |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |                                                                     |
| Časté                                             | Zívání                                                              |
| Velmi vzácné                                      | Alergická alveolitida (pneumonitis) s nebo bez eosinofilie          |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>              |                                                                     |
| Velmi časté                                       | Nadměrné pocení                                                     |
| Časté                                             | Alergické kožní reakce (exantém, urtika), fotosenzitivita, pruritus |
| Velmi vzácné                                      | Purpura                                                             |
| <b>Cévní poruchy</b>                              |                                                                     |
| Časté                                             | Návaly                                                              |

### **Další nežádoucí účinky z postmarketingového sledování**

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v rámci postmarketingového sledování u Anafranilu podávaného per os nebo intramuskulárně/intravenózně. Protože byly tyto nežádoucí účinky hlášeny spontánně z populace neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě určit jejich četnost.

### ***Poruchy nervového systému***

Není známo: serotoninový syndrom, extrapyramidové symptomy (včetně akatie a tardivní dyskineze).

### ***Psychiatrické poruchy***

Není známo: sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování

### **Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Není známo: porucha ejakulace, opožděná ejakulace

### ***Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně***

Není známo: rabdomyolýza (jako komplikace neuroleptického maligního syndromu)

### ***Vyšetření***

Není známo: zvýšená hladina prolaktinu v krvi

### ***Symptomy vysazení***

Po náhlém ukončení léčby nebo výrazné redukci dávek lze občas pozorovat výskyt následujících příznaků: nauzea, zvracení, bolest v břiše, průjem, nespavost, bolest hlavy, nervozita a úzkost (viz bod 4.4).

### ***Fraktury kostí***

Epidemiologické studie, především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše, ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a tricyklická antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

### ***Geriatrická populace***

Starší pacienti jsou zvláště citliví vůči anticholinergním, neurologickým, psychiatrickým nebo kardiovaskulárním účinkům. Jejich schopnost metabolizovat a eliminovat léky může být snížena, což může vést k riziku zvýšených plazmatických koncentrací při terapeutických dávkách.

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

Příznaky a projevy předávkování Anafranilem jsou stejné jako u ostatních tricyklických antidepresiv. Hlavní komplikací jsou neurologické poruchy a změny srdeční činnosti. U dětí musí být i náhodné požití jakéhokoli množství považováno za vážné, potenciálně i fatální.

Vzácné případy farmakobezoáru různé závažnosti, včetně fatálních příhod, byly hlášeny v souvislosti s předávkováním Anafranilem s řízeným uvolňováním. Farmakobezoár může být rentgenokонтastní, tím je usnadněno jeho radiologické (rentgen nebo CT) potvrzení, ale diagnóza tím být vyloučena nemůže. Tvorba farmakobezoáru může způsobit pomalé, ale kontinuální uvolňování a absorpci klomipraminu, které může vést ke komplikacím z předávkování, včetně úmrtí, a to i hodiny po požití přípravku, a i po zahájení léčby výplachem žaludku a aplikací černého uhlí. Protože výplach žaludku může být neúčinný a systémová hladina léku se může dále zvyšovat, mělo by být u vybraných pacientů zváženo fyzické vynětí farmakobezoáru endoskopicky nebo chirurgicky. Vzhledem k tomu, že jsou tyto případy vzácné, nejsou dostupná dostatečná klinická data týkající se optimální léčby, která by měla brát v úvahu velikost a umístění farmakobezoáru, stav a příznaky pacienta a hladiny léku.

### ***Příznaky a projevy předávkování***

První příznaky otravy se projeví přibližně za 4 hodiny po požití léku a dosahují maxima závažnosti za 24 hodin. Vzhledem ke zpomalené absorpci způsobené anticholinerním účinkem léku, dlouhému poločasu a enterohepatálnímu oběhu léku je pacient v nebezpečí ještě 4 až 6 dnů po předávkování.

Byly pozorovány následující příznaky a projevy:

**Centrální nervový systém:** spavost, ztrnulost, kóma, ataxie, neklid, vzrušení, hyperreflexie, svalová rigidita, choreoatetóza, křeče. Dále se mohou vyskytnout příznaky související se serotoninovým syndromem (např. hyperpyrexie, myoklonus, delirium a kóma).

**Kardiovaskulární systém:** hypotenze, tachykardie, arytmie, prodloužení QT, arytmie vč. torsades de pointes, poruchy srdečního převodního systému, šok, srdeční selhání; ve velmi vzácných případech srdeční zástava. Dále se může objevit útlum dýchání, cyanóza, zvracení, horečka, mydriáza, pocení, oligurie anebo anurie.

### ***Léčba***

Není známo žádné specifické antidotum, léčba je především symptomatická a podpůrná.

Každý pacient, a především děti, s podezřením na předávkování Anafranilem by měl být hospitalizován a pečlivě sledován nejméně 72 hodin.

Pokud byla látka užita perorálně a je-li pacient při vědomí, je třeba vyvolat co nejdříve zvracení, a provést výplach žaludku. Je-li pacient v bezvědomí, je nutno zajistit volné dýchací cesty, nesmí se vyvolávat zvracení a výplach provádět až po intubaci s obturací dýchacích cest. Toto opatření se doporučuje provádět i za 12 a více hodin po požití látky, protože anticholinergní účinek může zpomalit vyprazdňování žaludku. Podání aktivního uhlí pomůže snížit absorpci látky.

Při otravě Anafranilem se nedoporučuje podávat fyzostigmin, protože po jeho aplikaci byly zaznamenány případy těžké bradykardie, asystolie a křečí. Vzhledem k nízké plazmatické koncentraci klomipraminu a silné vazbě na plazmatické bílkoviny jsou hemodialýza a peritoneální dialýza neúčinné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: N06AA04. Tricyklická antidepresiva. Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (neselektivní inhibitor zpětného vychytávání monoaminů).

### ***Mechanismus účinku***

Terapeutický účinek Anafranilu je založen na jeho schopnosti inhibovat zpětné vychytávání noradrenalinu (NA) a serotoninu (5-HT) v synaptické šterbině neuronu. Dominantní složkou této aktivity je inhibice zpětného vychytávání serotoninu (5-HT). Charakteristické pro Anafranil je také široké farmakologické spektrum působení (alfa1-adrenolytické, anticholinergní, antihistaminové a antiserotonergní [blokování 5-HT receptorů]).

### ***Farmakodynamické účinky***

Anafranil působí na depresivní syndrom jako celek, především na příznaky, jako je psychomotorická retardace, depresivní nálady a úzkost. Klinická odpověď nastává obvykle za 2 až 3 týdny od začátku léčby.

Anafranil má také specifický účinek u obsedantně kompulzivních poruch, který se liší od účinků antidepressivních. U chronické bolesti s nebo bez somatických příznaků účinkuje Anafranil převážně ovlivněním neurotransmise serotoninu a noradrenalinu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### ***Absorpce***

Po perorálním podání se klomipramin úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu.

Systémová dostupnost nezměněného klomipraminu se snižuje až na 50 % hepatálním first-pass efektem přeměnou na aktivní metabolit N-demethylklomipramin.

Po jednorázovém podání obalené tablety o síle 25 mg nebo tablety s řízeným uvolňováním o síle 75 mg byla průměrná maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) klomipraminu  $63,37 \pm 12,71$  ng/ml ( $T_{max}$   $4,83 \pm 0,39$  hod), respektive  $32,55 \pm 8,10$  ( $T_{max}$   $9,00 \pm 1,81$  hod).

Dávka 75 mg denně, podaná buď jako obalená tableta 25 mg 3x denně, nebo jako tableta s řízeným uvolňováním 75 mg jednou denně vytvoří rovnovážnou plazmatickou koncentraci pohybující se v rozmezí přibližně od 20 do 175 ng/ml.

Rovnovážné plazmatické koncentrace aktivního metabolitu N-demethylklomipraminu mají podobný charakter, avšak při podání dávky 75 mg Anafranilu za den jsou hladiny metabolitu v průměru o 40 až 85 % vyšší než u klomipraminu.

### ***Distribuce***

Klomipramin je z 97,6 % vázán na plazmatické bílkoviny. Klomipramin je extenzivně distribuován v organismu se zdánlivým distribučním objemem přibližně 12 až 17 l/kg tělesné hmotnosti. Koncentrace v mozkomíšním moku je rovna přibližně 2 % plazmatické koncentrace. Klomipramin přechází do mateřského mléka a prostupuje placentou.

### ***Metabolismus***

Klomipramin je primárně metabolizován demetylací na aktivní metabolit N-demethylklomipramin. N-demethylklomipramin vzniká působením různých P450 isoenzymů, zejména CYP3A4, CYP2C19 a CYP1A2. Klomipramin a N-demethylklomipramin jsou dále hydroxylovány na 8-hydroxy-klomipramin a 8-hydroxy-N-demethylklomipramin. Klomipramin je také hydrolyzován v pozici 2 a N-demethylklomipramin může být dále demetylován na didemethylklomipramin. 2- a 8-hydroxy- metabolity jsou primárně vylučovány jako glukuronidy močí. Vylučování aktivních složek, klomipraminu a N-demethylklomipraminu tvorbou 2- a 8-hydroxyklomipraminu je katalyzováno CYP2D6.

### ***Eliminace***

Biologický poločas klomipraminu je 21 hod. (rozmezí 12 až 36 hod.), biologický poločas demethylklomipraminu je 36 hod.

Asi dvě třetiny jedné dávky klomipraminu se vylučuje močí formou ve vodě rozpustných konjugátů a asi jedna třetina stolicí. Množství nezměněného klomipraminu vyloučeného močí je asi 2 % a demethylklomipraminu se močí vylučuje v nezměněné formě 0,5 % podané dávky.

### ***Vliv potravy***

Vliv potravy na farmakokinetiku klomipraminu není významný. Po podání Anafranilu s jídlem je možné pozorovat mírné zpoždění absorpce.

### **Linearita/nelinearita**

V rozmezí 25 až 150 mg je farmakokinetika závislá na podané dávce.

### **Vliv věku**

U starších pacientů, vzhledem ke snížené metabolické clearance, jsou plazmatické koncentrace klomipraminu podaného v jakékoli dávce vyšší než u mladších pacientů. Dosud nebylo prokázáno, že poruchy jaterních a ledvinných funkcí ovlivňují farmakokinetiku klomipraminu.

### **Porucha funkce ledvin**

Specifické zprávy popisující farmakokinetiku přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici. Ačkoliv se přípravek vylučuje močí a stolicí ve formě neaktivních metabolitů, kumulace neaktivních metabolitů může následně vést ke kumulaci léčivé látky a jejích aktivních metabolitů. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin se během léčby doporučuje monitorování.

### **Porucha funkce jater**

Klomipramin se významně metabolizován v játrech prostřednictvím izoenzymů CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 a CYP1A2, porucha funkce jater může ovlivnit jeho farmakokinetiku. Pacientům s poruchou funkce jater je nutné podávat klomipramin s obezřetností.

### **Etnické vlivy**

Ačkoliv nebyl vliv etnických a rasových faktorů na farmakokinetiku klomipraminu obsáhle studován, je známo, že metabolismus klomipraminu a jeho účinného metabolitu je řízen genetickými faktory, které vedou ke slabému a silnému metabolismu léčivé látky a jejího metabolitu. Metabolismus klomipraminu v kavkazské populaci nelze extrapolovat na asijskou populaci, zejména na Japonce a Číňany, kvůli výraznému rozdílu v metabolismu klomipraminu mezi těmito etnickými skupinami.

### **Lékové formy s řízeným uvolňováním**

Řízené uvolňování klomipraminu poskytuje plynulý farmakokinetický profil vzhledem k udržování terapeutických plazmatických koncentrací během 24 hodin. Průměrné maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během přibližně 9 hodin. Po podání 75 mg klomipraminu v lékové formě s řízeným uvolňováním je pozorované C<sub>max</sub> poloviční v porovnání s koncentrací dosaženou po podání tablet 25 mg třikrát denně. Celková expozice však zůstává beze změny. Po opakovaném podání lékové formy s řízeným uvolňováním se rovnovážné hodnoty C<sub>min</sub> a C<sub>max</sub> nachází v terapeutickém rozmezí. Tablety s řízeným uvolňováním jsou bioekvivalentní obaleným tabletám.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### **Toxicita po opakovaných dávkách**

Při podání klomipramin-hydrochloridu v dávkách vyšších než 10násobek maximální doporučené denní dávky u člověka, byly pozorovány fosfolipidóza a testikulární změny, obecně spojované s tricyklickými sloučeninami.

### **Reprodukční toxicita**

U potkanů nebyl při dávkách do 24 mg/kg per os pozorován vliv na reprodukční výkonnost, včetně samčí a samičí fertility.

U myší, potkanů a králíků nebyly po dávkách do 100, 50, respektive 60 mg/kg, pozorovány teratogenní účinky.

### **Mutagenita**

Různé *in vitro* a *in vivo* testy mutagenity neprokázaly mutagenní účinky klomipramin-hydrochloridu.

### **Kancerogenita**

Po 104 týdnech léčby klomipramin-hydrochloridem nebyla u myší a potkanů zjištěna kancerogenita.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

**Anafranil:**

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, glycerol 85%, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, kyselina stearová 95%, kopovidon, hypromelóza, mikrokrytalická celulóza, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, makrogol 8000, povidon K30, sacharóza, mastek.

**Anafranil SR:**

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, kalcium-stearát, disperze methakrylátového kopolymeru E 30%, hypromelóza, hydrogenricinomakrogol 2000, červený oxid železitý, oxid titaničitý, mastek.

**6.2 Inkompatability**

Neuplatňuje se

**6.3 Doba použitelnosti**

5 let

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Anafranil: Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Anafranil SR 75: Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

**Anafranil 25 mg** obalené tablety: Al/PVC/PE/PVDC blistr, krabička

Velikost balení: 30x 25 mg, 150x 25 mg

**Anafranil SR 75 mg** tablety s řízeným uvolňováním: Al/PVC blistr, krabička

Velikost balení: 20 x 75 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

**6.6 Návod k použití přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Vídeň, Rakousko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Anafranil: 30/006/70-C

Anafranil SR: 30/172/91-C

**9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ**

Anafranil:

Datum první registrace: 27. 7. 1970

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 4. 2015

Anafranil SR:

Datum první registrace: 22. 5. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 11. 2006

**10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**

30. 9. 2023