

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anafranil 25 mg drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține clorhidrat de clomipramină 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 15 mg, zahăr 16,5350 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare galben-deschis, cu diametrul de aprox. 5,6 mm și grosimea de aprox. 3,5 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Adulți

Tratamentul stărilor depresive de etiologie și simptomatologie variată, cum sunt:

- forme de depresie endogenă, reactivă, nevrotică, organică, mascată și involuțională;
- depresie asociată schizofreniei și tulburărilor de personalitate;
- sindroame depresive asociate presenilității sau senilității, afecțiunilor dureroase cronice, bolilor somatice cronice;
- tulburări ale dispoziției afective de tip depresiv, de etiologie reactivă, nevrotică sau psihopată.

Tulburări obsesiv-compulsive.

Fobii și atacuri de panică.

Cataplexia care însoțește narcolepsia.

Afecțiuni dureroase cronice.

##### Copii și adolescenți

Tulburări obsesiv-compulsive.

Enurezis nocturn (numai la copii cu vârsta peste 6 ani și atunci când cauzele organice au fost excluse). La inițierea tratamentului cu clomipramină pentru enurezis nocturn la copii și adolescenți, trebuie evaluate atent beneficiile comparativ cu riscurile la pacient. Trebuie avute în vedere potențialele terapii alternative.

Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 6 ani.

La copii și adolescenți nu sunt date suficiente privitor la siguranța și eficacitatea administrării Anafranil în tratamentul stărilor depresive de etiologie și simptomatologie variată, a fobiilor și atacurilor de panică, cataplexiei asociată narcolepsiei și afecțiunilor dureroase cronice. Astfel,

pentru aceste indicații, nu se recomandă administrarea Anafranil la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Înainte de inițierea tratamentului cu Anafranil trebuie tratată hipokaliemia (vezi pct. 4.4).

Dozele trebuie adaptate la starea clinică a pacientului. Scopul este obținerea unui efect optim păstrând dozele cât mai scăzute posibil și crescându-le cu prudență.

După obținerea unei reacții de răspuns, tratamentul de întreținere trebuie continuat la doza optimă pentru a evita recidiva. Pacienții cu antecedente de depresie recurentă necesită tratament de întreținere pe o perioadă mai lungă. Durata tratamentului de întreținere și necesitatea continuării tratamentului trebuie revizuite periodic.

Ca o precauție împotriva unei posibile alungiri a intervalului QTc și toxicități serotoninergice, trebuie respectate dozele recomandate de Anafranil și orice creștere a dozei trebuie făcută cu precauție dacă se administrează concomitent și alte medicamente care prelungesc intervalul QTc sau serotoninergice (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Întreruperea bruscă a tratamentului cu Anafranil trebuie evitată din cauza posibilelor simptome de sevraj. Prin urmare, administrarea trebuie întreruptă treptat după utilizare regulată pe o perioadă mai lungă de timp, iar pacientul trebuie monitorizat atent când tratamentul cu Anafranil este întrerupt.

Formele cu eliberare imediată (comprimate filmate, capsule) și comprimatele cu eliberare prelungită pot fi schimbate între ele utilizând doze echivalente.

### Depresie, tulburări obsesiv-compulsive, fobii

Doza inițială recomandată este de 50 – 75 mg/zi mg clorhidrat de clomipramină (un drajeu Anafranil 25 mg de 2 - 3 ori pe zi). Doza zilnică se crește treptat, de exemplu cu 25 mg clorhidrat de clomipramină la fiecare câteva zile (în funcție de cum este tolerat medicamentul), până la 100 – 150 mg clorhidrat de clomipramină în timpul primei săptămâni de tratament. În cazuri severe, doza poate fi crescută până la maxim 250 mg clorhidrat de clomipramină zilnic. După ce s-a obținut o îmbunătățire semnificativă, doza zilnică se ajustează până la un nivel de întreținere de aproximativ 50 - 100 mg clorhidrat de clomipramină.

### Atacuri de panică, agorafobie

Doza inițială recomandată este de 10 mg clorhidrat de clomipramină (un drajeu Anafranil 10 mg) pe zi. În funcție de cum este tolerat tratamentul, se crește doza până la obținerea răspunsului dorit. Doza zilnică necesară variază în mare măsură de la un pacient la altul și este cuprinsă între 25 - 100 mg clorhidrat de clomipramină. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 150 mg clorhidrat de clomipramină. Se recomandă ca tratamentul să nu fie întrerupt cel puțin 6 luni și doza de întreținere să fie scăzută treptat în acest timp.

### Cataplexia care însoțește narcolepsia

Doza zilnică recomandată este de 25 - 75 mg clorhidrat de clomipramină.

### Afecțiuni cronice dureroase

Doza recomandată este de 10 – 150 mg clorhidrat de clomipramină pe zi. Doza trebuie individualizată având în vedere medicația analgezică concomitentă (și posibilitatea reducerii utilizării analgezicelor).

### Doze și mod de administrare la categorii speciale de pacienți

#### Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Deoarece pacienții vârstnici prezintă, în general, un răspuns mai puternic la Anafranil decât pacienții de vârstă medie, Anafranil trebuie utilizat cu precauție la vârstnici, iar dozele trebuie mărite cu atenție. Doza inițială recomandată este de 10 mg clorhidrat de clomipramină (un drajeu Anafranil 10 mg) pe zi. Doza se crește treptat până la un nivel optim de 30 - 50 mg clorhidrat de clomipramină pe zi, care trebuie atinsă după aproximativ 10 zile și apoi menținută până la sfârșitul tratamentului.

#### Copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți

În general, adolescenții prezintă un răspuns mai puternic la Anafranil decât pacienții de vârstă medie. Anafranil trebuie utilizat cu precauție la adolescenți, iar dozele trebuie mărite cu atenție.

#### Tulburări obsesiv-compulsive

Doza inițială recomandată este de 25 mg clorhidrat de clomipramină pe zi și poate fi crescută treptat (poate fi administrată în mai multe prize) în timpul primelor două săptămâni de tratament, în funcție de tolerabilitate, până la o doză zilnică maximă de 3 mg clorhidrat de clomipramină/kg sau 100 mg clorhidrat de clomipramină (se va administra cea mai mică doză din cele 2 variante). Ulterior, doza poate fi crescută treptat, în timpul următoarelor săptămâni, până la o doză zilnică maximă de 3 mg clorhidrat de clomipramină/kg sau 200 mg clorhidrat de clomipramină (se va administra cea mai mică doză dintre cele două variante).

#### Enurezis nocturn (copii peste 6 ani)

În prima săptămână de tratament la copiii cu vârsta cuprinsă între 6-8 ani, doza zilnică inițială recomandată este de 20-30 mg clorhidrat de clomipramină; la copiii cu vârsta cuprinsă între 9-12 ani, 25-50 mg clorhidrat de clomipramină; la copiii cu vârsta peste 12 ani, 25-75 mg clorhidrat de clomipramină. Ulterior, dozele cele mai mari pot fi administrate la pacienții care nu răspund la cele mai mici doze.

Drajeurile trebuie administrate în priză unică, după masa de seară, dar la copiii cu micțiuni încă de la începutul nopții trebuie administrată mai devreme o parte din doză (ora 16). Odată ce răspunsul dorit a fost obținut, tratamentul trebuie continuat (pentru 1 - 3 luni) și doza scăzută treptat.

Nu sunt date privitor la copii cu vârsta sub 6 ani.

#### Insuficiență renală

Anafranil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și pct.5).

#### Insuficiență hepatică

Anafranil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și pct.5).

#### Mod de administrare

Modul de administrare trebuie adaptat la starea clinică a pacientului.

Anafranil poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la clomipramină, la antidepresive triciclice din grupul dibenzazepinelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Anafranil nu trebuie administrat în asociere sau în primele 14 zile înainte sau după tratamentul cu un inhibitor de monoaminooxidază - IMAO (vezi pct. 4.5). De asemenea, este contraindicat tratamentul concomitent cu inhibitori selectivi reversibili de MAO-A, cum este moclobemida.

Infarct miocardic recent.

Sindrom congenital de interval QT lung.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării. Administrarea de antidepressive au condus la accentuarea riscului de ideație și comportament suicidar (ideație suicidară) în cadrul unor studii pe termen scurt, la copii, adolescenți și adulți cu vârsta sub 25 ani care suferă de tulburări depresive și alte tulburări psihiatrice.

Există și alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie medicamentul Anafranil și care se pot și ele asocia cu risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, astfel de afecțiuni pot co-exista cu tulburări depresive majore și din această cauză tratamentul pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie să respecte aceleași precauții ca și în cazul tratamentului pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepressive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepressive comparativ cu placebo la pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Pentru a reduce riscul supradozajului, prescrierea de Anafranil trebuie realizată utilizând cel mai mic număr de drajeuri corespunzător conducerii unui tratament adecvat. S-a raportat că Anafranil, față de alte antidepressive triciclice, este asociat cu numărul cel mai mic de decese datorate unui supradozaj.

##### Alte tulburări psihice

Mulți pacienți cu tulburări de panică manifestă o anxietate marcată la începutul tratamentului cu Anafranil (vezi pct. 4.2). Această creștere paradoxală inițială a anxietății este mult mai accentuată în timpul primelor zile de tratament și în general se remite în două săptămâni.

Ocazional, la pacienții cu schizofrenie care urmează tratament cu antidepressive triciclice s-a observat activarea psihozei.

De asemenea, au fost raportate episoade maniacale sau hipomaniacale în timpul fazei depresive, la pacienții cu tulburări afective ciclice care urmează tratament cu un antidepressiv triciclic.

În asemenea cazuri, poate fi necesară scăderea dozei de Anafranil sau înlocuirea lui cu un medicament antipsihotic. După dispariția acestor episoade, dacă este necesar, se poate relua terapia cu doze mici de Anafranil.

La pacienții predispuși, antidepressivele triciclice pot determina psihoze farmacogene (delirante), în special noaptea. Acestea dispar în câteva zile de la întreruperea administrării.

##### Tulburări cardiace și vasculare

Anafranil trebuie administrat cu precauții speciale pacienților cu tulburări cardiovasculare, în special celor cu insuficiență cardiacă, tulburări de conducere (de exemplu bloc atrio-ventricular gradul I-III) sau aritmii. La acești pacienți, se recomandă monitorizarea funcției cardiace și a electrocardiografelei.

Poate exista riscul prelungirii intervalului QTc și apariției torsadei vârfurilor, în special la doze care depășesc dozele terapeutice sau la concentrații plasmatice ale clomipraminei mai mari decât concentrațiile plasmatice terapeutice, așa cum apare în cazul administrării concomitente cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau de inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (ISRSN). De aceea, administrarea concomitentă de medicamente care pot să determine acumularea clomipraminei trebuie evitată. De asemenea, trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente care pot prelungi intervalul QTc (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5). S-a stabilit că hipokaliemia este un factor de risc al prelungirii intervalului QTc și de apariție a torsadei vârfurilor. De aceea, hipokaliemia trebuie tratată înaintea începerii tratamentului cu Anafranil (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

Înainte de inițierea tratamentului cu Anafranil, se recomandă verificarea tensiunii arteriale deoarece pacienții cu hipotensiune arterială ortostatică sau circulație labilă pot prezenta o scădere a tensiunii arteriale.

#### Sindrom serotoninergic

Datorită riscului de toxicitate serotoninergică, trebuie respectate dozele recomandate. Sindromul serotoninergic, cu simptome cum sunt hiperpirexie, mioclonii, agitație, crize epileptice, delir și comă, poate să apară atunci când clomipramina este administrată concomitent cu medicamente serotoninergice, cum sunt ISRS, ISRSN antidepressive triciclice sau litiu (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5). În cazul fluoxetinei, se recomandă o perioadă de două până la trei săptămâni înainte și după tratament pentru eliminarea acesteia.

#### Convulsii

Antidepresivele triciclice sunt cunoscute pentru efectul lor de scădere a pragului convulsivant; de aceea, Anafranil trebuie utilizat cu precauție maximă la pacienții cu epilepsie și alți factori predispozanți, cum sunt leziuni cerebrale de diferite etiologii, administrarea concomitentă de neuroleptice, întreruperea consumului de alcool etilic sau de medicamente cu proprietăți anticonvulsivante (de exemplu benzodiazepine). Se pare că frecvența crizelor este dependentă de doză. De aceea, nu trebuie depășită doza zilnică recomandată de Anafranil.

Similar antidepressivelor triciclice înrudite, Anafranil trebuie administrat numai sub maximă supraveghere în cazul terapiei electroconvulsivante.

#### Efecte anticolinergice

Datorită proprietăților sale anticolinergice, Anafranil trebuie administrat cu precauție pacienților cu antecedente de hipertensiune intraoculară, glaucom cu unghi închis sau retenție urinară (de exemplu afecțiuni ale prostatei).

Scăderea secreției lacrimale și acumularea de secreții mucoide datorită proprietăților anticolinergice ale antidepressivelor triciclice pot să determine leziuni ale epiteliului corneean la pacienții cu lentile de contact.

#### Tratamentul în cazul grupelor speciale de pacienți

Se recomandă precauție la administrarea antidepressivelor triciclice la pacienții cu afecțiuni hepatice severe și tumori ale glandei suprarenale (cum sunt feocromocitom, neuroblastom), datorită riscului de apariție a crizelor hipertensive.

Se recomandă precauție la pacienții cu hipertiroidie sau la pacienții tratați cu medicamente pe bază de hormoni tiroidieni, datorită posibilei toxicități cardiace.

La pacienții cu afecțiuni hepatice și renale se recomandă monitorizarea periodică a valorilor enzimelor hepatice și a funcției renale.

La pacienții vârstnici antidepressivele triciclice pot determina psihoze farmacogenice (delir), mai ales noaptea. Acestea pot să dispară în câteva zile de la întreruperea tratamentului. Se recomandă monitorizarea funcției cardiace și a ECG-ului la pacienții vârstnici.

Se recomandă precauție la pacienții cu constipație cronică. Antidepressivele triciclice pot să determine ileus paralytic, în special la pacienții vârstnici și la pacienții imobilizați la pat.

În timpul tratamentului de lungă durată cu antidepressive triciclice s-a raportat o creștere a incidenței cariilor dentare. De aceea, în timpul tratamentului de lungă durată, se recomandă controalele stomatologice periodice.

Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

#### Hemoleucograma

Deși numai în cazuri izolate s-au raportat modificări ale numărului de leucocite în timpul tratamentului cu Anafranil, se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei și monitorizarea simptomelor cum sunt febră și dureri în gât, mai ales în timpul primelor luni de tratament și în timpul tratamentului de lungă durată.

#### Anestezie

Înainte de anestezia generală sau locală, medicul anestezist trebuie informat că pacientul se află sub tratament cu Anafranil (vezi pct. 4.5).

#### Întreruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului datorită reacțiilor adverse posibile. Dacă a fost luată decizia întreruperii tratamentului, acest lucru trebuie realizat treptat, cât de repede posibil, dar cunoscând că întreruperea bruscă poate fi asociată cu anumite simptome (pentru o descriere a riscurilor care apar la întreruperea tratamentului cu Anafranil, vezi pct. 4.8).

#### Lactoză și zahăr

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție a glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni cu medicamente care prezintă o contraindicație

##### Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Nu se recomandă administrarea de Anafranil cel puțin două săptămâni după întreruperea unui tratament cu inhibitori MAO - există riscul apariției de simptome severe cum sunt crize hipertensive, hiperpirexie și cele corespunzătoare sindromului serotoninic (de exemplu mioclonii, agitație, crize epileptice, delir și comă). IMAO, care sunt de asemenea și inhibitori potenți ai CYP2D6 in vivo, cum este moclobemida, sunt contraindicați pentru administrarea concomitentă cu clomipramina (vezi pct. 4.3).

Aceeași recomandare se aplică și în cazul în care se administrează un inhibitor MAO după un tratament cu Anafranil. În ambele cazuri, Anafranil sau IMAO trebuie administrat inițial în doze mici, care se cresc treptat și efectele lor trebuie monitorizate (vezi pct. 4.3).

Există date care sugerează că Anafranil poate fi administrat cel mai devreme după 24 ore de la administrarea unui inhibitor MAO-A reversibil, cum este moclobemida, dar în cazul în care se administrează un IMAO-A după administrarea de Anafranil, perioada de eliminare de două săptămâni trebuie atent monitorizată.

#### Asocieri care nu sunt recomandate

##### Antiaritmice

Antiaritmicele (cum sunt chinidina și propafenona), inhibitori potenți ai CYP2D6, nu trebuie utilizate concomitent cu antidepresivele triciclice.

##### Diuretice

Diureticele pot determina hipokaliemie, crescând astfel riscul prelungirii intervalului QTc și de apariție a torsadei vârfurilor. De aceea, hipokaliemia trebuie tratată anterior administrării de Anafranil (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

##### Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

ISRS care sunt inhibitori ai CYP2D6 cum sunt fluoxetina, paroxetina sau sertralina, și ai altor citocromi inclusiv CYP1A2 și CYP2C19 (de exemplu fluvoxamina), pot crește de asemenea concentrațiile plasmatiche ale clomipraminei, cu efectele adverse corespunzătoare. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a clomipraminei, a crescut de aproximativ 4 ori prin administrarea concomitentă de fluvoxamină (concentrația plasmatică a N-desmetilclomipraminei scăzând de aproximativ 2 ori). Administrarea concomitentă cu ISRS poate determina efecte sinergice în sistemul serotoninergic (vezi medicamente serotoninergice), vezi pct. 4.2 și pct. 4.4.

##### Medicamente serotoninergice

Este posibil să apară sindromul serotoninic atunci când se administrează clomipramină concomitent cu medicamente serotoninergice cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (ISRSN), antidepresive triciclice sau litiu (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4). Pentru fluoxetină, se recomandă o perioadă de eliminare de două până la trei săptămâni înainte de sau după tratamentul cu fluoxetină.

#### Interacțiuni care trebuie luate în considerare

Interacțiuni cu medicamente care pot să crească efectul Anafranil

Administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP2D6 poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale ambelor componente active până la de aproximativ 3 ori la pacienții cu fenotip de metabolizare tip debrisoquin/spartein extensiv, transformându-i în fenotip slab metabolizator. Este probabil ca administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4 să crească concentrația plasmatică a clomipraminei și să scadă concentrația plasmatică a N-desmetilclomipraminei, acest lucru neafectând neapărat farmacologia substanței.

##### Terbinafina

Administrarea Anafranil concomitent cu terbinafina, un puternic inhibitor al CYP2D6, poate conduce la expunerea accentuată și acumularea clomipraminei și a metabolitului său N-demetilat. Așadar, poate fi necesară modificarea dozelor de Anafranil la administrarea în asociere cu terbinafina.

##### Cimetidina

Administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorilor histaminici de tip 2 (H<sub>2</sub>), cimetidina (un inhibitor al mai multor enzime P450, inclusiv CYP2D6 și CYP3A4), poate crește concentrațiile plasmatiche ale antidepresivelor triciclice, ale căror doze trebuie reduse din acest motiv.

##### Contraceptive orale

Nu a fost demonstrată nicio interacțiune între utilizarea cronică a contraceptivelor orale (15 μg sau 30 μg etinilestradiol zilnic) și Anafranil (25 mg zilnic). Estrogenii nu sunt cunoscuți a fi inhibitori ai CYP2D6, principala enzimă implicată în clearance-ul clomipraminei, și de aceea, nu se așteaptă

nicio interacțiune. Deși s-a observat creșterea incidenței reacțiilor adverse și a răspunsului terapeutic în câteva cazuri de administrare concomitentă de doze mari de estrogen (50 μg zilnic) și antidepresivul triciclic imipramină, relevanța acestor cazuri este neclară pentru clomipramină și tratamente cu doze mici de estrogen. Se recomandă monitorizarea răspunsului terapeutic al antidepresivelor triciclice la tratamente cu doze mari de estrogen (50 μg zilnic) și, dacă este necesar, ajustarea dozei.

#### Antipsihotice

Administrarea concomitentă de antipsihotice (de exemplu fenotiazine) poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale antidepresivelor triciclice, scăderea pragului convulsivant și apariția convulsiilor. Administrarea concomitentă cu tioridazina poate determina aritmii cardiace severe.

#### Metilfenidat

De asemenea, metilfenidatul poate crește concentrațiile plasmatice ale antidepresivelor triciclice prin posibila inhibare a metabolizării acestora și poate fi necesară o scădere a dozei de antidepresiv triciclic.

#### Valproat

Administrarea concomitentă a valproatului cu clomipramină poate conduce la inhibarea enzimelor CYP2C și/sau UGT, conducând la concentrații serice crescute ale clomipraminei și desmetilclomipraminei.

#### Grapefruit, sucul de grapefruit sau sucul de merișor

Administrarea concomitentă a Anafranil cu grapefruit, suc de grapefruit sau suc de merișor pot crește concentrațiile plasmatice ale clomipraminei.

#### Interacțiuni cu medicamente care pot să scadă efectul Anafranil

##### Rifampicina

Rifampicina (inductor CYP3A și CYP2C) poate să scadă concentrațiile plasmatice ale clomipraminei, ca și administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute ca inductoare enzimatică pentru citocromul P450, mai ales CYP3A4, CYP2C19, putând accelera metabolizarea și scădea eficacitatea Anafranil.

##### Anticonvulsivante

Anticonvulsivantele (inductori CYP3A și CYP2C), de exemplu barbiturice, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină, pot să scadă concentrațiile plasmatice ale clomipraminei, ca și administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute ca inductoare enzimatică pentru citocromul P450, mai ales CYP3A4, CYP2C19, putând accelera metabolizarea și scădea eficacitatea Anafranil.

##### Fumul de țigară

Inductorii cunoscuți ai CYP1A2 (de exemplu nicotină/componentele fumului de țigară), scad concentrațiile plasmatice ale antidepresivelor triciclice. La fumători, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale clomipraminei au fost reduse de 2 ori comparativ cu nefumătorii (nicio schimbare pentru N-desmetilclomipramină).

##### Colestipol și colestiramină

Administrarea concomitentă a rășinilor schimbătoare de ioni, cum sunt colestiramina sau colestipolul, pot reduce nivelurile plasmatice ale clomipraminei. Se recomandă sincronizarea dozei de clomipramină și rășini, astfel încât medicamentul să fie administrat cu minimum 2 ore înainte, sau cu 4 - 6 ore după administrarea de rășini.

##### Sunătoare

Administrarea concomitentă a Anafranil cu sunătoare pe durata tratamentului poate scădea concentrațiile plasmatice ale clomipraminei.



### Interacțiuni care influențează nivelul plasmatic al altor medicamente

#### Medicamente anticolinergice

Antidepresivele triciclice pot potența efectele acestor medicamente (de exemplu fenotiazină, antiparkinsoniene, antihistaminice, atropină, biperidenă) la nivelul ochiului, sistemului nervos central, intestinului și vezicii urinare.

#### Blocante adrenergice centrale

Anafranil poate diminua sau anula efectele antihipertensive ale guanetidinei, betanidinei, rezerpinei, clonidinei și alfa-metildopaminei. Din acest motiv, pacienții care necesită tratament concomitent pentru hipertensiune arterială trebuie să utilizeze antihipertensive de un alt tip (de exemplu vasodilatatoare sau beta-blocante).

#### Deprimante ale SNC

Antidepresivele triciclice pot potența efectele alcoolului etilic și al altor substanțe cu efect inhibitor central (de exemplu barbiturice, benzodiazepine sau anestezice generale).

#### Simpatomimetice

Anafranil poate potența efectele cardiovasculare ale adrenalinei, noradrenalinei, isoprenalinei, efedrinei și fenilefrinei (de exemplu anestezice locale).

#### Anticoagulante

Unele antidepresive triciclice pot potența efectul anticoagulant al medicamentelor cumarinice, cum este warfarina, prin inhibarea metabolizării lor (CYP2C9). Nu există nicio dovadă a capacității clomipraminei de a inhiba metabolizarea anticoagulantelor orale, cum este warfarina; totuși, pentru această clasă de medicamente, se recomandă monitorizarea atentă a protrombinei plasmatice.

### Interacțiuni farmacocinetice

Clomipramina (Anafranil) este eliminată predominant sub formă metabolizată. Călea principală de metabolizare este demetilarea, cu formarea metabolitului activ N-desmetilclomipramina, urmată de hidroxilare și apoi de conjugare atât a N-desmetilclomipraminei cât și a medicamentului parental. În demetilare sunt implicați mai mulți citocromi P450, mai ales CYP3A4, CYP2C19 și CYP1A2. Eliminarea ambelor componente active se face prin hidroxilare, care este catalizată de CYP2D6. De asemenea, clomipramina este un inhibitor *in vitro* ( $K_i = 2,2 \text{ microM}$ ) și *in vivo* al activității CYP2D6 (oxidarea sparteinei) și de aceea, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale compușilor administrați concomitent, care sunt eliminați în principal prin metabolizare extensivă de către CYP2D6.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea clomipraminei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Anafranil nu este recomandat în timpul sarcinii (în special în primul și ultimul trimestru) și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive decât dacă este absolut necesar, după analiza de către medic a raportului risc pentru făt/beneficiu pentru mamă.

Nou-născuții ale căror mame au utilizat antidepresive triciclice până la naștere au manifestat simptome de întrerupere cum sunt dispnee, letargie, colici, iritabilitate, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială și tremor/spasme/convulsii pe parcursul primelor câteva ore sau zile. Dacă este posibil, pentru evitarea acestor simptome, Anafranil trebuie întrerupt treptat, cu cel puțin 7 săptămâni înainte de data calculată a nașterii.

### Alăptare

Clomipramina se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie

de a întrerupe (întreruperea se face treptat)/de a se abține de la tratamentul cu Anafranil, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu există date care să susțină orice recomandări la femeile cu potențial fertil.

Nu au fost observate efecte adverse asupra funcției de reproducere, inclusiv fertilitatea la masculi și femele la șobolani, la doze administrate oral de până la 24 mg/kg.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care utilizează Anafranil trebuie avertizați că pot să apară vedere încețoșată, și alte simptome ale sistemului nervos central și tulburări psihice asociate, cum sunt somnolență, tulburări ale capacității de concentrare, confuzie, dezorientare, agravarea depresiei, delir etc. (vezi pct. 4.8). În prezența acestor efecte, pacienții nu trebuie să conducă, să folosească utilaje sau să desfășoare orice activitate care necesită atenție. De asemenea, pacienții trebuie avertizați că alcoolul etilic și alte medicamente pot potența aceste efecte (vezi pct. 4.5.).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse sunt în general ușoare și tranzitorii, dispărând pe parcursul tratamentului sau la scăderea dozei. Ele nu sunt întotdeauna corelate cu concentrațiile plasmatice ale medicamentului sau cu doza. Adesea este dificil să se facă distincția între anumite reacții adverse și simptomele depresiei cum sunt oboseală, tulburări de somn, agitație, anxietate, constipație și uscăciunea gurii.

Tratamentul cu Anafranil trebuie întrerupt dacă apar reacții neurologice sau psihiatrice severe.

Reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea frecvenței, mai întâi cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută. Reacțiile adverse din tabelul de mai jos sunt rezultate din studii clinice și experiența post-marketing.

Tabel 1 - Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse la medicament

|   |   |
|---|---|
| <b>Tulburări hematologice și limfatic</b> |   |
| Foarte rare                               | Leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, eozinofilie  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                 |   |
| Frecvente                                 | Tahicardie sinusală, palpitații, hipotensiune arterială ortostatică, modificări ale ECG nerelevante clinic (de exemplu modificări ale segmentului ST și undei T) la pacienții cu funcție cardiacă normală |
| Mai puțin frecvente                       | Aritmii, hipertensiune arterială  |
| Foarte rare                               | Tulburări de conducere (de exemplu lărgirea complexului QRS, alungirea intervalului QT, modificări ale intervalului PQ, bloc de ramură, torsada vârfurilor, mai ales la pacienții cu hipokaliemie)        |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>  |   |
| Frecvente                                 | Tinitus   |
| <b>Tulburări endocrine</b>                |   |
| Foarte rare                               | Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)   |

**Tulburări oculare**

|                  |   |
|------------------|---|
| Foarte frecvente | Tulburări de acomodare vizuală, vedere încețoșată |
| Frecvente        | Midriază  |
| Foarte rare      | Glaucom   |

**Tulburări gastro-intestinale**

|                  |   |
|------------------|---|
| Foarte frecvente | Greață, uscăciunea gurii, constipație           |
| Frecvente        | Vărsături, tulburări gastro-intestinale, diaree |

**Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

|                  |  |
|------------------|--|
| Foarte frecvente | Oboseală   |
| Foarte rare      | Edem (localizat sau generalizat), alopecie, hiperpirexie |

**Tulburări hepatobiliare**

|             |                            |
|-------------|----------------------------|
| Foarte rare | Hepatită cu sau fără icter |
|-------------|----------------------------|

**Tulburări ale sistemului imunitar**

|             |   |
|-------------|---|
| Foarte rare | Reacții anafilactice și anafilactoide , inclusiv hipotensiune arterială |
|-------------|---|

**Investigații diagnostice**

|                  |   |
|------------------|---|
| Foarte frecvente | Creștere în greutate                        |
| Frecvente        | Valori crescute ale transaminazelor         |
| Foarte rare      | Valori anormale ale electroencefalogramelor |

**Tulburări metabolice și de nutriție**

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| Foarte frecvente | Apetit alimentar crescut |
| Frecvente        | Apetit alimentar redus   |

**Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

|           |                      |
|-----------|----------------------|
| Frecvente | Slăbiciune musculară |
|-----------|----------------------|

**Tulburări ale sistemului nervos**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Foarte frecvente    | Amețeli, tremor, cefalee, mioclonii, somnolență  |
| Frecvente           | Tulburări de vorbire, paretezii, hipertonie, disgeuzie, tulburări de memorie, tulburări de atenție |
| Mai puțin frecvente | Convulsii, ataxie  |
| Foarte rare         | Sindrom neuroleptic malign   |

**Tulburări psihice**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Foarte frecvente    | Stare de neliniște   |
| Frecvente           | Stare de confuzie, dezorientare, halucinații (mai ales la vârstnici și pacienții cu boala Parkinson), anxietate, agitație, tulburări de somn, manie, hipomanie, agresivitate, depersonalizare, agravarea depresiei, insomnie, coșmaruri, delir |
| Mai puțin frecvente | Activarea simptomelor psihotice  |

**Tulburări renale și ale căilor urinare**

|   |  |
|---|--|
| Foarte frecvente  | Tulburări de micțiune  |
| Foarte rare   | Retenție urinară   |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>      |  |
| Foarte frecvente  | Tulburări ale libidoului, disfuncție erectilă  |
| Frecvente   | Galactoree, ginecomastie   |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> |  |
| Frecvente   | Căscat   |
| Foarte rare   | Alveolită alergică (pneumonită) cu sau fără eozinofilie  |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>   |  |
| Foarte frecvente  | Hiperhidroză   |
| Frecvente   | Dermatită alergică (erupții cutanate tranzitorii, urticarie), reacție de fotosensibilitate, prurit |
| Foarte rare   | Purpură  |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              |  |
| Frecvente   | Bufeuri  |

#### Reacții adverse suplimentare derivate din raportări spontane de după punerea pe piață

Au fost identificate următoarele reacții adverse suplimentare la administrarea de Anafranil formele orale sau formele cu administrare i.m./i.v., pe baza raportărilor spontane de după punerea pe piață. Din cauză că aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să fie estimată frecvența cu certitudine.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: Sindromul serotoninic, tulburare extrapiramidală (inclusiv acatisia și dischinezia tardivă).

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: Rabdomioliză (ca o complicație a sindromului neuroleptic malign).

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Cu frecvență necunoscută: Lipsa ejaculării, ejaculare întârziată.

#### Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: Nivel crescut al prolactinei din sânge.

#### Vârstnici

Pacienții vârstnici sunt, cu precădere, sensibili la efectele anticolinergice, neurologice, psihiatrice sau cardiovasculare. Capacitatea lor de a metaboliza și elimina medicamentele poate fi redusă, conducând la un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice la doze terapeutice.

#### Fracturi osoase

Studiile epidemiologice, mai ales cele efectuate la pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste această vârstă, indică un risc crescut al apariției fracturilor osoase la pacienți cărora li se administrează ISRS și antidepresive triciclice. Nu se cunoaște mecanismul care conduce la apariția acestui risc.

#### Simptome de întrerupere

Frecvent, după întreruperea bruscă sau scăderea dozei, apar următoarele simptome: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree, insomnie, cefalee, nervozitate și anxietate, vezi pct. 4.4.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Semnele și simptomele supradozajului cu Anafranil sunt similare celor raportate cu alte antidepresive triciclice. Principalele complicații sunt tulburările cardiace și tulburările neurologice. La copii, ingestia accidentală a oricărei cantități trebuie privită ca fiind gravă și potențial letală.

#### Semne și simptome

Simptomele apar în general în primele 4 ore de la ingestie și ating un maxim al severității după 24 ore. Datorită absorbției întârziate (efect anticolinergic), timpului lung de înjumătățire plasmatică și circuitului enterohepatic al medicamentului, pacientul poate fi în situație de risc până la 4-6 zile.

Pot fi observate următoarele semne și simptome:

#### Sistem nervos central

Somnolență, obnubilare, comă, ataxie, neliniște, agitație, hiperreflexie, rigiditate musculară și mișcări coreoatetozice, convulsii. În plus, s-au observat simptome caracteristice sindromului serotoninic (de exemplu hiperpirexie, mioclonii, delir și comă).

#### Sistem cardiovascular

Hipotensiune arterială, tahicardie, aritmii, alungirea intervalului QTc și aritmii inclusiv torsada vârfurilor, tulburări de conducere, șoc, insuficiență cardiacă; în cazuri foarte rare, stop cardiac. De asemenea, pot să apară deprimare respiratorie, cianoză, vărsături, febră, midriază, transpirații și oligurie sau anurie.

#### Tratament

Nu există un antidot specific și tratamentul este în primul rând simptomatic și de susținere.

Orice persoană suspectată că a primit o supradoză de Anafranil, mai ales copiii, trebuie spitalizată și ținută sub supraveghere atentă cel puțin 72 ore.

Dacă pacientul este conștient, se efectuează lavaj gastric sau se provoacă vărsături cât mai curând posibil. Dacă pacientul nu este conștient, se protejează căile respiratorii cu un tub endotraheal manșonat înainte de a începe lavajul și nu se provoacă vărsături. Aceste măsuri sunt recomandate până la 12 ore sau chiar mai mult după administrare, deoarece efectul anticolinergic al medicamentului poate întârzia evacuarea gastrică. Administrarea de cărbune activ poate favoriza scăderea absorbției medicamentului.

Deoarece s-a raportat că fizostigmina poate determina bradicardie severă, asistole și convulsii, utilizarea acesteia nu este recomandată în cazurile de supradozaj cu Anafranil. Hemodializa sau dializa peritoneală sunt ineficace datorită concentrațiilor plasmaticice mici ale clomipraminei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, inhibitori neselectivi ai recaptării monoaminelor, codul ATC: N06AA04.

### Mecanism de acțiune

Se presupune că activitatea terapeutică a Anafranil este bazată pe capacitatea sa de a inhiba recaptarea neuronală a noradrenalinei (NA) și serotoninei (5-HT) eliberate în fanta sinaptică, inhibarea recaptării 5-HT fiind cea mai importantă dintre aceste activități.

De asemenea, Anafranil are un spectru larg de acțiune farmacologică, care include proprietăți alfa<sub>1</sub>-adrenolitice, anticolinergice, antihistaminice și antiserotonergice (blocarea receptorilor 5-HT).

### Efecte farmacodinamice

Anafranil acționează asupra sindromului depresiv ca întreg, inclusiv asupra caracteristicilor particulare cum sunt retardarea psihomotorie, starea depresivă și anxietatea. De obicei, răspunsul clinic se instalează la 2 - 3 săptămâni de la inițierea tratamentului.

De asemenea, Anafranil exercită un efect specific asupra tulburării obsesiv-compulsive, diferit de efectele sale antidepresive.

În afecțiunile cronice dureroase cu sau fără cauze somatice, Anafranil acționează probabil prin facilitarea neurotransmisiei serotoninei și noradrenalinei.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală, clomipramina se absoarbe complet din tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea sistemică a clomipraminei netransformată este scăzută la aproximativ 50% de metabolizarea la primul pasaj hepatic, în metabolitul activ N-desmetilclomipramină.

După administrarea orală în doză unică a drajeului de 25 mg, concentrația plasmatică maximă medie (C<sub>max</sub>) a clomipraminei a fost de 63,37 ± 12,71 ng/ml (T<sub>max</sub> 4,83 ± 0,39 ore).

Doza de 75 mg administrată zilnic sub formă de drajeuri de 25 mg de trei ori pe zi, determină obținerea de concentrații plasmatiche la starea de echilibru care variază de la 20 ng/ml la 175 ng/ml.

Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale metabolitului activ N-desmetilclomipramina urmează un model similar. Totuși, la o doză de 75 mg Anafranil pe zi, concentrațiile metabolitelor sunt cu 40 - 85% mai mari decât cele ale clomipraminei.

### Distribuție

Clomipramina se leagă în proporție de 97,6% de proteinele plasmatiche. Clomipramina este distribuită extensiv la nivelul întregului organism cu un volum aparent de distribuție de aproximativ 12 până la 17 l/kg. Concentrațiile în lichidul cefalorahidian sunt aproximativ 2% din concentrația plasmatică. Clomipramina se elimină în laptele matern în concentrații similare cu cele din plasmă.

### Metabolizare

Principala cale de metabolizare a clomipraminei este demetilarea, cu formarea metabolitului activ, N-desmetilclomipramină. N-desmetilclomipramina poate fi formată de mai multe enzime P450, în special de CYP3A4, CYP2C19 și CYP1A2. Clomipramina și N-desmetilclomipramina sunt hidroxilate la 8-hidroxiclomipramină sau 8-hidroxi-N-desmetilclomipramină. De asemenea, clomipramina este hidroxilată la poziția 2 și N-desmetilclomipramina poate fi ulterior demetilată pentru a forma didesmetilclomipramina. Metaboliții 2- și 8-hidroxi sunt eliminați în principal sub formă de glucuronide prin urină. Eliminarea produșilor activi, clomipramina și N-desmetilclomipramina, prin formarea de 2- și 8-hidroxi clomipramină este catalizată de CYP2D6.

### Eliminare

Clomipramina se elimină din sânge cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de 21 ore (limite: 12 - 36 ore) și desmetilclomipramina cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 36 ore.

Aproximativ două treimi din doza unică de clomipramină sunt excretate sub formă de conjugați hidrosolubili în urină și aproximativ o treime în materiile fecale. Cantitatea de clomipramină netransformată și desmetilclomipramină eliminată în urină este de aproximativ 2% respectiv 0,5% din doza administrată.

#### Efectul alimentelor

Alimentele nu au un impact semnificativ asupra farmacocineticii clomipraminei. Poate fi observată o ușoară întârziere a absorbției la administrarea Anafranil cu alimente.

#### Proportionalitatea dozei

Medicamentul are o farmacocinetică proporțională cu doza la administrarea unui interval de dozare de 25 până la 150 mg.

#### Efectul vârstei

La pacienții vârstnici, clomipramina are un nivel relativ redus de eliminare comparativ cu pacienții adulți mai tineri. S-a raportat atingerea unei stări de echilibru terapeutice la doze mai mici decât cele raportate cu privire la pacienții de vârstă medie. Clomipramina trebuie utilizată cu precauție la pacienții vârstnici.

#### Insuficiență renală

Nu există raportări specifice privind farmacocinetica medicamentului la pacienții cu insuficiență renală. Deși medicamentul este excretat sub formă de metaboliți inactivi prin urină și fecale, acumularea metaboliților inactivi poate conduce ulterior la acumularea medicamentului-sursă și a metabolitului activ. În cazul insuficienței renale moderate și severe, se recomandă monitorizarea pacientului pe durata tratamentului.

#### Insuficiență hepatică

Clomipramina este metabolizată extensiv la nivelul ficatului prin CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 și CYP1A2, iar insuficiența hepatică poate avea impact asupra farmacocineticii sale. La pacienți cu insuficiență hepatică, clomipramina trebuie administrată cu precauție.

#### Sensibilitate etnică

Deși impactul sensibilității etnice și a rasei asupra farmacocineticii clomipraminei nu a fost studiat extensiv, metabolismul clomipraminei și a metabolitului său activ este influențat de factori genetici care conduc la un metabolism redus sau extins al medicamentului și metabolitului său.

Metabolismul clomipraminei la populația caucaziană nu poate fi extrapolat la populația asiatică, mai ales, la japonezi și chinezi, din cauza diferențelor privind metabolismul clomipraminei dintre cele două grupe etnice.

#### Studii clinice

Nu au fost efectuate studii clinice recente cu Anafranil.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea dozei repetate

Fosfolipidoza și modificările testiculare, frecvent asociate cu compuși triciclici, au fost observate la administrarea clorhidratului de clomipramină la doze de 10 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată la om (DMZO).

#### Toxicitatea funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte adverse asupra funcției de reproducere, inclusiv fertilitatea la masculi și femele, la șobolani, la doze orale de până la 24 mg/kg.

Nu au fost evidențiate efecte teratogene la șoareci, șobolani și iepuri la doze de până la 100, 50 și respectiv 60 mg/kg.

#### Mutagenicitate

Au fost efectuate diverse studii privind mutagenicitatea *in vitro* și *in vivo*, care nu au identificat nicio activitate mutagenică a clorhidratului de clomipramină.

#### Carcinogenicitate

Nu au existat dovezi ale carcinogenității la șoareci și șobolani după 104 săptămâni de tratament cu clorhidrat de clomipramină.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Stearat de magneziu

Glicerol 85%

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Acid stearic

Talc

#### *Excipienți pentru sub-acoperire*

Talc

Hipromeloză 2910

Copovidonă

Dioxid de titan (E 171)

#### *Excipienți pentru drajefiere*

Zahăr (sucroză)

Talc

Povidonă (K 30)

Colorant “Dispersed yellow 15093 Anstead”: oxid galben de fer (E 172), dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000

Celuloză microcristalină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se ține blisterul în cutie, pentru a fi protejat de umiditate

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 drajeuri.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu este cazul.



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH  
Subsidiary Hietzing  
Hietzinger Hauptstarasse 37, 1130, Viena, Austria

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11744/2019/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie, 2021