

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anafranil 10 mg tabletti, päällystetty.  
Anafranil 25 mg tabletti, päällystetty

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää klomipramiinihydrokloridia 10 mg.  
1 tabletti sisältää klomipramiinihydrokloridia 25 mg.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.  
10 mg: Vaaleankeltainen, kolmionmuotoinen, D 5,8 mm.  
25 mg: Vaaleankeltainen, pyöreä, 5,5 mm, merkintä CG, FH.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Unipolaariset tai bipolaariset depressiot. Involuutio-depressiot. Reaktiiviset ja neuroottiset depressiot. Fobiat ja pakko-oireiset häiriöt. Paniikkihäiriöt ja laaja-alaiset paniikkihäiriöt. Krooninen kipuoireyhtymä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ennen Anafranil-hoidon aloittamista hypokalemia tulisi hoitaa (ks. kohta 4.4).

Annos säädetään yksillöllisesti ja se pyritään pitämään mahdollisimman pienenä, koska Anafranilin vaikutus on riippuvainen annoksen suuruudesta. Hoidon aikana lääkityksen tehoa ja siedettävyyttä tulee seurata tarkoin.

Kun vaste on saavutettu, ylläpitohoitoa on jatkettava riittävällä annoksella, jotta relapseilta vältytään. Potilaita, joilla on taipumus uusiutuvaan masennukseen, on hoidettava pidempään. Ylläpito­hoidon kestoa ja lisähoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti.

Mahdollisen QTc-ajan pidentymisen ja serotonergisen toksisuuden takia tulisi pitäytyä suositetuissa annoksissa ja annosta tulee lisätä varoen yhteiskäytössä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden tai toisen serotonergiseen järjestelmään vaikuttavan lääkeaineen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Anafranilin äkillistä lopettamista on vältettävä mahdollisten vieroitusoireiden vuoksi. Pitkäkestoinen ja säännöllinen hoito on lopetettava asteittain ja potilasta on seurattava huolellisesti.

Tabletit ja depottabletit ovat samansuuruisin annoksin vaihdettavissa keskenään.

#### Annostus

Depressiossa ja pakko-oireisissa häiriöissä hoito aloitetaan 25-75 mg:n päiväannoksella. Annosta suurennetaan asteittain ensimmäisen viikon aikana siedettävyydestä riippuen 75-150 mg:aan vuorokaudessa. Vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää suurempaa vuorokausiannosta, korkeintaan 225 mg/vrk. Tätä vuorokausiannosta annetaan, kunnes taudinkuvassa on havaittavissa selvää paranemista.

Tämän jälkeen annosta vähennetään asteittain ylläpitotasolle, joka on tavallisesti 50-100 mg vuorokaudessa.

Annostelussa voidaan käyttää joko tabletteja, jolloin vuorokausiannos jaetaan 2-3 osaan, tai depottabletteja, jolloin vuorokausiannos voidaan ottaa yhdessä erässä (mieluiten iltaisin) tai jaettuna kahteen osaan. Anafranil voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

*Vanhukset:* Iäkkäät potilaat reagoivat Anafraniliin voimakkaammin kuin potilaat nuoremmassa ikäryhmissä, Anafranilia on siksi käytettävä varoen iäkkäillä potilailla ja annosta on nostettava varovasti. Hoito aloitetaan 10 mg:n vuorokausiannoksella. Annosta nostetaan vähitellen 10 vuorokauden kuluessa optimaaliselle tasolle, joka on 30-50 mg vuorokaudessa.

*Paniikkihäiriöt:* Anafranil-hoito aloitetaan 10 mg:n vuorokausiannoksella. Siedettävyydestä riippuen Anafranilin annosta lisätään, kunnes toivottu vaste saavutetaan. Anafranilin ylläpitoannos vaihtelee suuresti potilaasta toiseen ja on yleensä 25-100 (-150) mg/vrk. Hoitoa tulisi jatkaa vähintään 6 kuukautta, jona aikana ylläpitoannosta vähitellen pienennetään.

*Krooninen kipuoireyhtymä:* Annostus on yksilöllinen. Hoito aloitetaan pienellä vuorokausiannoksella, esim. 10 mg/vrk, ja annosta lisätään yksilöllisesti, kunnes teho on selvästi havaittavissa, korkeintaan 150 mg:aan vuorokaudessa.

*Pediatriiset potilaat:* Nuoret reagoivat Anafraniliin voimakkaammin kuin potilaat nuoremmassa ikäryhmissä, Anafranilia on siksi käytettävä varoen nuorilla potilailla ja annosta on nostettava varovasti. Hoito aloitetaan 10 mg:n vuorokausiannoksella. Annosta nostetaan vähitellen 10 vuorokauden kuluessa, kunnes päästään seuraaviin ylläpitoannoksiin:

5-7-vuotiaat: 20 mg vuorokaudessa

8-14-vuotiaat: 20-50 mg vuorokaudessa

yli 14-vuotiaat:  $\geq$  50 mg vuorokaudessa

*Munuaisten vajaatoiminta:* Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

*Maksan toiminta häiriöttä:* Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa maksan toiminta häiriöistä kärsiviä potilaita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tunnettu yliherkkyys klomipramiinille tai valmisteen apuaineille tai ristiherkkyys dibentsatsepiiniryhmän trisyklisille masennuslääkkeille.

Anafranilia ei saa antaa samanaikaisesti MAO-estäjän kanssa. MAO-estäjän käytön ja Anafranil-lääkityksen välillä tulee olla 14 päivän tauko (ks. kohta 4.5). Samanaikainen lääkitys selektiivisellä, palautuvalla MAO-A-estäjällä, kuten moklobemidilla on myös vasta-aiheinen.

Äskettäinen sydäninfarkti.

Synnynnäinen pitkä QT-aika -oireyhtymä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen**

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatriin käyttöaiheisiin, mihin Anafranil tabletteja voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja –yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

#### Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Anafranilia ei tulisi käyttää depression hoidossa lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla.

Depressiotutkimukset näissä ikäryhmissä eivät ole osoittaneet trisyklisten depressiolääkkeiden hyödyllistä vaikutusta. Tutkimukset muilla depressiolääkkeillä, kuten serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI) ja selektiivisillä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI) ovat osoittaneet näihin lääkkeisiin liittyvän itsemurhan, itsetuhon ja vihamielisyyden vaaraa. Tätä vaaraa ei voida poissulkea Anafranililla. Tämän lisäksi Anafraniliin liittyy kardiovaskulaaristen haittavaikutusten vaara kaikissa ikäryhmissä. Lisäksi pitkän aikavälin tietoa turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla, joka koskisi kasvua, kypsymistä, kognitiivista kehitystä ja käyttäytymisen kehitystä, ei ole olemassa (ks. myös kohdat 4.8 ja 4.9).

Anafranilin turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävää näyttöä lasten ja nuorten etiologialtaan tai oireistoltaan erilaisten depressiivisten tilojen, fobioiden, paniikkihäiriöiden, narkolepsiaan liittyvän katapleksian ja kroonisen kipuoireyhtymän hoidossa. Anafranilin käyttö lapsilla ja nuorilla (0-17 vuotta) ei näissä käyttöaiheissa ole suositeltavaa.

Alle 5-vuotiaiden hoidosta ei ole kokemuksia.

Kaikkia potilaita, joita hoidetaan Anafranililla, tulee huolellisesti tarkkailla kliinisen huononemisen, itsemurha-ajatusten ja muiden psykiatristen oireiden suhteen (ks. kohta 4.8), erityisesti lääkityksen aloitusvaiheessa tai annosta muutettaessa.

Hoitosuunnitelman muuttamista, myös mahdollista lääkityksen lopettamista, tulee harkita näillä potilailla, etenkin jos muutokset ovat voimakkaita, odottamattomia tai eivät ole kuuluneet potilaan oireisiin aikaisemmin (ks. Lääkityksen lopettaminen kohdassa 4.4).

Depressiolääkkeillä psykiatrisissa ja ei-psykiatrisissa indikaatioissa hoidettavien lapsi- ja aikuispotilaiden perheitä ja huoltajia tulee kehottaa tarkkailemaan potilaita muiden psykiatristen oireiden (ks. kohta 4.8) ja mahdollisten itsemurha-ajatusten ilmenemisen vuoksi, ja ilmoittamaan näistä oireista heti terveydenhoitohenkilökunnalle.

Anafranil lääkemääräykset tulee kirjoittaa yliannostuksen vaaran vuoksi potilaan hyvää hoitoa vastaavalle pienimmälle tablettimäärälle. Verrattuna muihin masennuslääkkeisiin Anafranilin käytön yhteydessä on esiintynyt vähemmän liika-annostuksesta johtuneita kuolemia.

#### **Muut psykiatriset vaikutukset**

Potilailla, joilla on paniikkihäiriöitä, ahdistuneisuuden oireet saattavat lisääntyä paradoksaalisesti Anafranil -hoidon alussa (ks. kohta 4.2). Ahdistuneisuuden lisääntyminen on selvintä muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana ja häviää yleensä kahden viikon kuluessa.

Psykoosin aktivoitumista on satunnaisesti todettu skitsofreniapotilailla, jotka ovat saaneet trisyklisiä masennuslääkkeitä.

Hypomaanisia tai maanisia tiloja on raportoitu myös depressiivisen vaiheen aikana potilailla, joita on hoidettu trisyklisillä masennuslääkkeillä. Näissä tapauksissa voi olla tarpeellista pienentää annosta tai keskeyttää Anafranil-hoito ja määrätä muuta lääkettä manian hoitamiseksi. Kun oireet ovat hävinneet, Anafranil-hoito voidaan tarvittaessa aloittaa uudelleen pienillä annoksilla.

Potilailla, joilla on taipumusta psykoosiin, trisykliset masennuslääkkeet voivat aiheuttaa deliriumtyyppisiä psykooseja erityisesti yöaikaan. Psykoottiset oireet häviävät muutaman päivän sisällä lääkkeen lopettamisesta.

### **Sydämen ja verenkierron häiriöt**

Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Anafranilia potilaille, joilla on sydämen ja verenkierron häiriöitä, erityisesti joilla on sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä (esim. I-III asteen eteiskammiokatkos) tai rytmihäiriöitä. Sydämen toiminnan tarkkailu ja EKG on tarpeen näillä potilailla.

Erityisesti käytettäessä terapeutista annosta suurempia annoksia tai terapeutista pitoisuutta suuremmilla plasmapitoisuuksilla, on olemassa QTc-ajan pitenemisen ja kääntyvien kärkien takykardian riski, kuten myös yhteiskäytössä serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa tai yhteiskäytössä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien kanssa. Siksi sellaisten lääkkeiden, jotka voivat aiheuttaa klomipramiinin kumuloitumista, yhteiskäyttöä tulee välttää. Samoin lääkkeiden, jotka voivat pidentää QTc-aikaa, yhteiskäyttöä tulee välttää (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). On osoitettu, että hypokalemia on riskitekijä QTc-ajan pitenemisessä ja kääntyvien kärkien takykardiassa. Siksi hypokalemia tulisi hoitaa ennen Anafranil-hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Ennen hoidon aloittamista on syytä tarkistaa potilaan verenpaine, koska potilailla, joilla on alhainen verenpaine tai verenkiertohäiriöitä, saattaa esiintyä äkillisesti liian alhaista verenpainetta.

### **Serotoniinisyndrooma**

Serotonergisen toksisuuden riskin takia tulisi pitäytyä suositetuissa annoksissa.

Serotoniinisyndroomaa, jonka oireita voivat olla hyperpyreksia, myoklonus, agitaatio, delirium ja kooma, voi ilmetä kun klomipramiinia käytetään yhdessä serotonergiseen järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai litiumin, kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Ennen ja jälkeen fluoksetiinihoidon neuvotaan pitämään 2-3 viikon tauko.

### **Kouristukset**

Trisyklisten masennuslääkkeiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä ja Anafranilia tulee senvuoksi käyttää erityisen varovasti potilailla, joilla on epilepsia ja muita kouristeluille altistavia tekijöitä, esim. erilaisista syistä johtuva aivovaurio, samanaikainen neuroleptien käyttö, alkoholin tai antikonvulsivisten lääkkeiden (esim. bentsodiatsepiinien) käytön lopettaminen. Kohtausten esiintyvyys riippuu annoksesta, minkä vuoksi Anafranilin suositettua annosta ei saa ylittää.

Kuten muitakin trisyklisiä masennuslääkkeitä, Anafranilia tulisi antaa sähköshokkihoidon yhteydessä vain huolellisesti valvotuissa olosuhteissa.

### **Antikolinergiset vaikutukset**

Antikolinergisen vaikutuksen vuoksi Anafranilia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohonnut silmänsisäinen paine, ahdaskulmaglaukooma tai virtsanretentio (esim. prostatan sairauksia).

Trisyklisten masennuslääkkeiden antikolinergisistä ominaisuuksista johtuva vähentynyt kyyneleritys ja liman kertyminen saattavat aiheuttaa vahinkoa sarveiskalvon epiteeliin potilailla, joilla on piilolasit.

### **Erityisryhmät**

Varovaisuutta on myös noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vakava maksasairaus tai lisämunuaisen ytimen kasvain (esim. feokromosytooma, neuroblastooma), koska näillä potilailla valmiste voi aiheuttaa verenpaine kriisin.

Varovaisuuden noudattaminen on myös aiheellista hoidettaessa hypertyreosipotilaita sekä kilpirauhasvalmisteita samanaikaisesti käytettäessä mahdollisen sydäntoksisuuden takia.

Potilailla, joilla on maksa- tai munuaissairaus, maksan entsyymitason ja munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta suositetaan.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on krooninen ummetus. Trisykliset masennuslääkkeet saattavat aiheuttaa paralyyttistä ileusta, erityisesti vanhuksilla ja vuodepotilailla.

Iäkkäillä potilailla trisykliset masennuslääkkeet voivat aiheuttaa houreisia psykooseja erityisesti öisin. Nämä häviävät muutaman päivän sisällä hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Sydämen toiminnan ja EKG:n tarkkailu on aiheellista iäkkäillä potilailla.

Hammaskarieksen riski lisääntyy käytettäessä pitkään trisyklisiä masennuslääkkeitä, minkä vuoksi säännöllinen hampaiden tarkastus on tarpeen pitkäaikaisen lääkityksen aikana.

Pitkän aikavälin tietoa turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla, joka koskisi kasvua, kypsymistä, kognitiivista kehitystä ja käyttäytymisen kehitystä, ei ole olemassa.

### **Valkosolujen määrä**

Vaikka Anafranil-hoidon yhteydessä on ilmennyt vain yksittäisiä veren valkosolujen määrän muutoksia, verenkuvaa ja oireita, kuten kuumetta ja kurkkukipua, on syytä seurata säännöllisesti, etenkin hoidon muutaman ensimmäisen kuukauden aikana ja pitkäaikaisen hoidon aikana.

### **Anestesia**

Anestesia- ja anestesia-aineille tulee kertoa ennen yleisanestesiaa tai paikallispuudutusta potilaan saamasta Anafranil-lääkityksestä (ks. kohta 4.5).

### **Hoidon lopettaminen**

Haitallisten vaikutusten vuoksi hoitoa ei tule lopettaa äkillisesti. Jos lääkitys lopetetaan, sitä tulee pienentää niin nopeasti kuin on mahdollista, mutta huomioiden, että äkilliseen lopettamiseen voi liittyä tiettyjä oireita (ks. kohta 4.8, Anafranilin lopettamiseen liittyvät riskit).

### **Laktoosi ja sakkaroosi**

Päällystetyt Anafranil-tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, fruktoosi-intoleranssi, voimakas laktaasin puute, sakkaraasi-isomaltasi-insuffiensi tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule ottaa Anafranil-tabletteja.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

*Adrenergiset hermonsalpaajat:* Anafranil voi heikentää tai kumota esimerkiksi klonidiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Kohonnutta verenpainetta tulee hoitaa vaikutusmekanismiltaan erilaisilla lääkkeillä (esim. vasodilatoivilla valmisteilla tai beetasalpaajilla).

*Antikolinergiset lääkkeaineet:* Trisykliset masennuslääkkeet saattavat vahvistaa näiden lääkkeiden (esim. Parkinsonin taudin lääkkeet, antihistamiinit, atropiini, biperidiini) vaikutuksia silmään, keskushermostoon, suolen ja virtsarakon toimintaan.

*Keskushermostoa lamaavat aineet:* Trisykliset masennuslääkkeet voivat tehostaa alkoholin ja keskushermostoa lamaavien lääkkeiden (esim. barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja yleisanestesia-aineiden) vaikutusta.

*Diureetit:* Diureettien käyttö voi johtaa hypokalemiaan, mikä vuorostaan lisää QTc-ajan pidentymisen ja kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Siksi hypokalemia täytyy hoitaa ennen Anafranil-hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*MAO-estäjät:* Anafranilin ja MAO-estäjäälääkityksen välillä tulee pitää ainakin kahden viikon tauko, jotta vältetään vakavilta oireilta kuten hypertensiivinen kriisi, hyperpyreksia ja serotoniinisyndrooman oireet, kuten myoklonus, agitaatio, delirium ja kooma. Anafranil tai MAO-estäjä tulee aluksi antaa pieninä, asteittain suurenevinä annoksina ja vaikutuksia tulee tarkkailla.

On osoitettu, että Anafranilia voidaan antaa jopa 24 tuntia palautuvan MAO-A-estäjän kuten moklobemidin jälkeen, mutta kahden viikon lääketauko tulee pitää, jos MAO-A-estäjää annetaan Anafranilin jälkeen.

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät:* Yhteiskäyttö selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa voi aiheuttaa additiivisen vaikutuksen serotonergiseen järjestelmään (ks. Serotonergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkeaineet).

*Serotonergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkeaineet:* Serotoniinisyndroomaa voi ilmetä, kun klomipramiinia käytetään yhdessä serotonergiseen järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai litiumin, kanssa. Ennen ja jälkeen fluoksetiinihoidon kehoitetaan pitämään 2-3 viikon tauko.

*Sympatomimeetit:* Anafranil saattaa vahvistaa adrenaliinin, noradrenaliinin, isoprenaliinin, efedriinin ja fenylefriinin (esim. paikallispuudutteet) verenkiertoaikutuksia.

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Anafranil (klomipramiini) eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pääasiallinen metaboliareitti on demetyloituminen aktiiviseksi metaboliitiksi, N-desmetyyliklomipramiiniksi. Lisäksi klomipramiini ja N-desmetyyliklomipramiini hydroksyloituvat ja edelleen konjugoituvat. Demetyloitumiseen osallistuu useita sytokromi P450-entsyymejä, enimmäkseen CYP3A4, CYP2C19 ja CYP1A2. Molemmat aktiiviset aineet eliminoituvat hydroksyloitumalla ja sitä katalysoi CYP2D6.

Yhteiskäytössä CYP2D6-inhibiittorin kanssa molempien aktiivisten aineiden pitoisuus voi nousta enimmillään 3-kertaiseksi potilailla, jotka ovat nopeaa fenotyyppiä debrisokiinin/sparteiinin metaboloimisen suhteen, muuttaen potilaat fenotyyppiltään hitaiksi metaboloijiksi. Yhteiskäytössä CYP1A2-, CYP2C19- tai CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa, odotetaan klomipramiinin pitoisuuden suurenevan ja N-desmetyyliklomipramiinin pitoisuuden pienenevän, joten yleinen farmakologinen vaikutus ei välttämättä muutu.

- MAO-estäjät, jotka ovat myös voimakkaita CYP2D6-estäjiä *in vivo*, kuten moklobemidi, ovat vasta-aiheisia yhteiskäytössä klomipramiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
- Rytmihäiriölääkkeitä (kuten kinidiini ja propafenoni), jotka ovat voimakkaita CYP2D6-inhibiittoreita, ei tule käyttää yhdessä trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.
- Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, jotka estävät CYP2D6:n toimintaa, kuten fluoksetiini, paroksetiini tai sertraliini tai estävät CYP1A2:n tai CYP2C19:n toimintaa (esim. fluvoksamiini), voivat myös suurentaa klomipramiinin plasma pitoisuuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia. Klomipramiinin vakaan tilan seerumin pitoisuus suureni 4-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin fluvoksamiinia (N-desmetyyliklomipramiinin pitoisuus pieneni puoleen)(ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Käyttö yhdessä antipsykoottisten lääkkeiden (esim. fenotiatsiinien) kanssa, voi johtaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksien suurenemiseen, madaltuneeseen kouristuskyynykseen ja epileptisiin kohtauksiin. Yhteiskäyttö tiordatsiinin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia sydämen rytmihäiriöitä.
- Terbinafiinin (sieni-infektiolääke) ja Anafranilin samanaikainen käyttö voi johtaa klomipramiinin ja tämän N-demetyloituneen metaboliitin kertymiseen sekä lisääntyneeseen

- altistukseen, sillä terbinafiini on voimakas CYP2D6-estäjä. Tämän vuoksi Anafranilin annostuksen säätäminen voi olla välttämätöntä kun sitä käytetään yhdessä terbinafiinin kanssa.
- Käyttö yhdessä histamiini-2 (H<sub>2</sub>)-reseptorin salpaajan simetidiinin (salpaa useita P450-entsyymejä, kuten CYP2D6 ja CYP3A4) kanssa, voi suurentaa trisyklisten masennuslääkkeiden plasmapitoisuuksia, joten niiden annosta täytyy pienentää.
  - Pitkäaikaisesti käytettyjen oraalisten ehkäisyvalmisteiden (15 tai 30 mikrog etinyyliestradiolia vuorokaudessa) ja Anafranilin (25 mg vuorokaudessa) välillä ei ole raportoitu yhteisvaikutuksia. Estrogeenin ei tiedetä salpaavan CYP2D6:ta, entsyymiä, joka pääasiallisesti vaikuttaa klomipramiinin poistumiseen, joten yhteisvaikutuksia ei oleteta esiintyvän. Muutamassa tapauksessa, joissa annettiin suuri annos estrogeenia (50 mikrog vuorokaudessa) ja trisyklistä masennuslääkettä imipramiinia, havaittiin enemmän haittavaikutuksia ja suurempi terapeuttinen vaste. Näiden tapausten merkitys annettaessa klomipramiinia ja pieniannoksista estrogeenia on epäselvä. Trisyklisten masennuslääkkeiden terapeuttisen vasteen seuraamista annettaessa samanaikaisesti suuriannoksista estrogeenia (50 mikrog vuorokaudessa) suositetaan ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
  - Myös metyylifenidaatti (Ritalin) voi suurentaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia, mahdollisesti estämällä näiden lääkkeiden metaboliaa ja trisyklisten masennuslääkkeiden annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
  - Samanaikainen valproaatin ja klomipramiinin käyttö voi aiheuttaa CYP2C- ja/tai UGT-entsyymien estymiseen, joka johtaa klomipramiinin ja desmetyyliklomipramiinin tasojen nousuun seerumissa.
  - Anafranilin ja greipin, greippimehun tai karpalomehun yhtäaikainen käyttö voi nostaa klomipramiinin pitoisuutta plasmassa.
  - Jotkin trisyklistet masennuslääkkeet voivat voimistaa kumariinivalmisteiden, kuten varfariinin, antikoagulanttivaikutusta. Vaikutus saattaa välittyä metabolian estymisen kautta (CYP2C9). Klomipramiinin antikoagulanttien, kuten varfariinin, metaboliaa estävästä vaikutuksesta ei ole todisteita. Plasman protrombiinin huolellista tarkkailua suositetaan kuitenkin tämän ryhmän lääkeaineille.
  - Käyttö yhdessä lääkkeiden, joiden tiedetään indusoivan sytokromi P450-entsyymejä, erityisesti CYP3A4:ää, CYP2C19:ää ja/tai CYP1A2:ta, kanssa saattaa kiihdyttää metaboliaa ja vähentää Anafranilin tehoa.
    - CYP3A- ja CYP2C-indusoijat, kuten rifampisiini tai kouristuksia estävät lääkkeet (esim. barbituraatit, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini), saattavat pienentää klomipramiinin pitoisuuksia.
    - CYP1A2:n tunnetut indusoijat (esim. nikotiini/tupakan savun aineet) pienentävät trisyklisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Savukkeita polttavilla klomipramiinin vakaan tilan pitoisuus plasmassa pieneni puoleen verrattuna henkilöihin, jotka eivät polttaneet (N-desmetyyliklomipramiinin pitoisuus ei muuttunut).
  - Kolestipolin tai kolestyramiinin kaltaisten ionivaihtajaresiinien samanaikainen käyttö voi laskea klomipramiinin pitoisuutta plasmassa. On suositeltavaa porrastaa klomipramiinin ja resiinien annostuksia siten, että lääke annostellaan joko 2 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen.
  - Mäkikuisman ja Anafranilin yhtäaikainen annostelu voi johtaa plasman klomipramiinin pitoisuuden pienenemiseen.

Klomipramiini on sekä *in vitro* että *in vivo* CYP2D6:n toiminnan salpaaja ja saattaa siksi suurentaa samanaikaisesti annettujen aineiden, jotka poistuvat pääasiassa CYP2D6:n vaikutuksesta, pitoisuuksia nopeilla metaboloijilla.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Anafranilin käytöstä raskauden aikana on olemassa rajoitetusti tietoa, joka viittaa mahdolliseen haittaan sikiölle tai synnynnäiseen epämuodostumaan. Anafranilia tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit.

Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet trisyklisiä masennuslääkkeitä synnytykseen saakka, on esiintynyt hengenahdistusta, letargiaa, koliikkeja, ärtyneisyyttä, verenpaineen muutoksia (liiallista

laskua tai kohoamista), vapinaa/spasmeja/kouristuskohtauksia muutaman tunnin tai päivän ajan syntymän jälkeen. Tällaisten oireiden välttämiseksi Anafranil-lääkitys tulee, mikäli mahdollista, lopettaa vähitellen vähintään 7 viikkoa ennen laskettua synnytysaikaa.

Vaikuttavaa ainetta siirtyy äidinmaitoon, joten Anafranilia ei tule käyttää imetyksen aikana tai imettäminen on lopetettava hoidon ajaksi.

Anafranililla ei havaittu haitallista vaikutusta lisääntymiseen mies- tai naispuolisilla rotilla annokseen 24 mg/kg asti suun kautta annosteltuna.

Myöskään teratogeenista vaikutusta ei havaittu hiirillä annokseen 100 mg/kg, rotilla annokseen 50 mg/kg eikä jäniksillä annokseen 60 mg/mg asti (ks. kohta 5.3).

Oraalisilla ehkäisyvalmisteilla (15 tai 30 mg etyyliestradiolia päivittäin) ja Anafranililla (25 mg päivittäin) ei ole dokumentoitu yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita, jotka saavat Anafranilia, tulisi varoittaa, että näön hämärtymistä, uneliaisuutta ja muita keskushermosto- ja psyykkisiä oireita, kuten keskittymiskyvyn häiriöitä, sekavuutta, disorientaatiota, masennuksen pahenemista ja deliriumia (ks. kohta 4.8) saattaa esiintyä, jolloin heidän ei pitäisi ajaa autolla, käyttää koneita eikä tehdä mitään, mikä vaatii tarkkaavaisuutta. Potilaita tulee myös varoittaa siitä, että alkoholi tai muut lääkkeet saattavat vahvistaa näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä ja häviävät jatkettaessa lääkitystä tai vähennettäessä annosta. Ne eivät aina korreloi annokseen tai lääkkeen pitoisuuteen plasmassa. Haittavaikutuksia, kuten väsymystä, unihäiriöitä, agitaatiota, ahdistusta, ummetusta ja suun kuivumista on usein vaikea erottaa depression oireista. Jos voimakkaita neurologisia tai psykiatrisia reaktioita esiintyy, Anafranilin käyttö tulee lopettaa.

Haittavaikutukset ovat esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $\leq 1/10\ 000$ ), yksittäiset raportit mukaan lukien. Listatut haittavaikutukset perustuvat kliinisiin tutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinainen	leukopenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, eosinofilia
<b>Sydäns</b>	
Yleinen	sinus takykardia, palpitaatio, ortostaatinen hypotensio, kliinisesti merkityksettömät EKG-muutokset (T- ja S- aallon muutokset) potilailla, joiden sydämen toiminta on normaalia.
Melko harvinainen	rytmihäiriöt, verenpaineen nousu
Hyvin harvinainen	johtumishäiriöt (esim. QRS-kompleksi pitenee, QT-aika pitenee, PQ-ajan muutoksia, haarakatkos, kääntyvien kärkien takykardia, erityisesti potilailla, joilla on hypokalemia).
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleinen	tinnitus
<b>Umpieritys</b>	
Hyvin harvinainen	SIADH (antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä).

**Silmät**

Hyvin yleinen	akkommodaatiohäiriö, näön hämärtyminen
Yleinen	mydriaasi
Hyvin harvinainen	klaukooma

**Ruoansulatuselimistö**

Hyvin yleinen	pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus
Yleinen	oksentamien, vatsantoiminnan häiriöt, ripuli

**Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Hyvin yleinen	väsymys
Hyvin harvinainen	ödeema (paikallinen tai yleistynyt), hiusten lähtö, hyperpyreksia

**Maksa ja sappi**

Hyvin harvinainen	hepatiitti liittyneenä keltaisuuteen tai ilman
-------------------	--

**Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen	anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, joihin liittyy hypotoniaa
-------------------	--

**Tutkimukset**

Hyvin yleinen	painon nousu
Yleinen	transaminaasien kohoaminen
Hyvin harvinainen	EEG-muutokset

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Hyvin yleinen	lisääntynyt ruokahalu
Yleinen	ruokahaluttomuus

**Luitso, lihakset ja sidekudos**

Yleinen	lihasheikkous
---------	---------------

**Hermosto**

Hyvin yleinen	pyörtyys, vapina, päänsärky, myoklonia, uneliaisuus
Yleinen	puhehäiriöt, tuntohäiriöt, lihasjännitys, makuhäiriöt, muistihäiriöt, keskittymishäiriöt
Melko harvinainen	kouristukset, ataksia
Hyvin harvinainen	maligni neuroleptioireyhtymä

**Psyykkiset häiriöt**

Hyvin yleinen	levottomuus
Yleinen	sekavuus, disorientaatio, hallusinaatiot (etenkin vanhuksilla ja Parkinson-potilailla), ahdistuneisuus, agitaatio, unihäiriöt, mania, hypomania, aggressiivisuus, unihäiriöt, depersonalisaatio, masennuksen pahaneminen, unettomuus, painajaiset, delirium
Melko harvinainen	psykoottisten oireiden aktivoituminen

**Munuaiset ja virtsatiet**

Hyvin yleinen	virtsaamishäiriö
Hyvin harvinainen	virtsaumpi

**Sukupuolielimet ja rinnat**

Hyvin yleinen	libidon häiriöt, erektiohäiriöt
Yleinen	maitorauhasten suureneminen, maidonvuoto

**Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Yleinen	haukottelu
Hyvin harvinainen	allerginen alveoliitti (pneumoniitti), eosinofiliaan liittyneenä tai ilman sitä

**Iho ja ihonalainen kudος**

Hyvin yleinen	voimakas hikoilu
Yleinen	allergiset ihoreaktiot (ihottuma, urtikaria), valoherkkyys, kutina
Hyvin harvinainen	purpura

**Verisuonisto**

Yleinen	kuumat aallot
---------	---------------

*Haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeisistä raporteista*

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu oraalisen ja i.m./i.v. Anafranilin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Koska haittavaikutukset on raportoitu vapaaehtoisesti väestöstä, jonka kokoa ei täysin tiedetä, ei esiintymistiheyttä pystytä aina luotettavasti arvioimaan.

**Hermosto:**

Yleisyys tuntematon: serotoniinioireyhtymä, ekstrapyramidaalioireet (mukaan lukien akatisia ja tardiivi dyskinesia).

**Luusto, lihakset ja sidekudos:**

Yleisyys tuntematon: rbdomyolyysi (malignin neuroleptioireyhtymän komplikaationa)

**Tutkimukset:**

Yleisyys tuntematon: veren prolaktiinitason nousu

*Luokkavaikutukset*

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

*Lääkityksen lopettamisesta johtuvat oireet*

Seuraavat oireet esiintyvät tavallisesti äkillisen keskeytyksen tai annoksen pienentämisen jälkeen: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli, unettomuus, päänsärky, hermostuneisuus ja ahdistuneisuus (ks. kohta 4.4.).

*Vanhukset*

Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä antikolinergisille, neurologisille, psykiatrisille tai kardiovaskulaarisille vaikutuksille, koska lääkkeiden metabolia ja eliminaatio ovat alentuneet. Tästä saattaa seurata, että terapeutit Anafranilin annokset aiheuttavat korkeita pitoisuuksia plasmassa.

**4.9 Yliannostus**

Anafranilin yliannostuksen oireet ovat samanlaiset kuin muilla trisyklisillä masennuslääkkeillä. Epänormaali sydämen toiminta ja neurologiset häiriöt ovat pääkomplikaatiot. Lapsilla pienekin määrän nauttiminen vahingossa saattaa olla hengenvaarallista.

**Oireet**

Oireet ilmenevät yleensä 4 tunnin sisällä ja ovat voimakkaimmillaan 24 tunnin kuluttua. Lääkkeen hidastuneen imeytymisen (antikolinerginen vaikutus), pitkän puoliintumisajan ja enterohepaattisen kierron takia potilas on vaarassa 4-6 päivän ajan.

**Seuraavia oireita esiintyy:**

*Keskushermosto:* Uneliaisuus, apatia, kooma, ataksia, levottomuus, agitaatio, korostuneet refleksit, lihasjäykkyys ja koreoatetoottiset liikkeet, kouristukset. Lisäksi serotoniinisyndrooman oireita (esim. hyperpyreksia, myoklonus, delirium ja kooma) voi ilmetä.

*Sydän ja verenkierto:* hypotensio, takykardia, QTc-ajan piteneminen ja rytmihäiriöt mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia, johtumishäiriöt, shokki, sydämen vajaatoiminta, erittäin harvoin

sydämenpysähdys. Hengityksen lamaantumista, syanoosia, pahoinvointia, kuumetta, mydriaasia, hikoilua ja oliguriaa tai anuriaa saattaa myös esiintyä.

## **Hoito**

Mitään spesifistä antidoottia ei ole ja hoito on pääasiassa oireenmukaista ja tukihoitoa.

Kaikki, joiden epäillään saaneen yliannoksen Anafranilia, erityisesti lapset, tulisi hoitaa sairaalassa ja olla huolellisessa valvonnassa ainakin 72 tuntia.

Myrkytystapauksissa suoritetaan mahahuuhtelu tai oksennutetaan mahdollisimman pian, jos potilas on tajuissaan. Jos potilas on tajuton, varmistetaan hengitystiet kuffilla varustetulla trakeostomiaputkella ennen mahahuuhtelun aloittamista. Potilasta ei saa oksennuttaa. Näitä toimenpiteitä suositetaan vielä 12 tunnin ajan tai vielä pitempään liika-annostuksen jälkeen, koska lääkkeen antikolinerginen vaikutus saattaa viivästyttää mahan tyhjenemistä. Lääkkeen imeytymisen vähentämiseksi lääkehiilen antamisesta saattaa olla hyötyä.

Koska fysostigmiini saattaa aiheuttaa voimakasta bradykardiaa, asystolea ja kouristuksia, sen käyttöä ei suositeta Anafranilin yliannostustapauksissa. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi ovat tehottomia klomipramiinin suuren jakautumistilan ja alhaisen plasmapitoisuuden takia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Trisyklinen masennuslääke. Noradrenaliinin ja ensisijaisesti serotoniinin takaisinoton estäjä (ei-selektiiviset monoamiinin takaisinoton estäjät). ATC-koodi: N06AA04.

#### **Vaikutusmekanismi**

Anafranilin terapeuttisen vaikutuksen uskotaan perustuvan sen kykyyn estää sekä noradrenaliinin että serotoniinin (5-HT) soluunottoa synaptisissa hermopäätteissä, joista kuitenkin 5-HT:n soluunoton esto on vallitseva. Klomipramiinille tyypillisiä farmakologisia ominaisuuksia ovat alfa1-reseptoreja salpaava, antikolinerginen, antihistamiinin kaltainen ja 5-HT-reseptoreja salpaava vaikutus.

#### **Farmakodynaamiset vaikutukset**

Anafranil vaikuttaa masennuksen koko kuvaan mukaanlukien tyypilliset erityispiirteet kuten psykomotorinen retardaatio, depressiivinen mieliala ja ahdistuneisuus. Kliininen vaste tulee tavallisesti 2-3 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Anafranililla on spesifinen vaikutus pakko-oireiseen häiriöön erillisenä antidepressiivisistä vaikutuksista.

Somaattisista syistä johtuvassa tai ilman somaattisia syitä olevassa kroonisessa kivussa Anafranil vaikuttaa luultavasti edistämällä serotoniinin ja noradrenaliinin transmissiota.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### **Imeytyminen**

Klomipramiini imeytyy mahasuolikanavasta täydellisesti. Muuttumattoman klomipramiinin systeeminen hyväksikäytettävyys alenee 50 %:iin maksan ensikierron metaboliassa syntyvän aktiivisen metaboliitin, N-desmetyylidiklomipramiinin takia.

Klomipramiinin huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) plasmassa oli yksittäisen 25 mg tabletin annon jälkeen 63.37 ± 12.71 ng/ml (T<sub>max</sub> 4.83 ± 0.39 h) ja 75 mg depottabletin annon jälkeen 32.55 ± 8.10 (T<sub>max</sub> 9.00 ± 1.81 h). Depressioiden hoitoon tavallisesti suositetulla ylläpitoannoksella 25 mg tabl. 3 kertaa vuorokaudessa (tai 75 mg depottabl. kerran vuorokaudessa) saavutetaan vakaan tilan pitoisuus, jotka ovat 20-175 ng/ml.

Aktiivisen metaboliitin N-desmetyyliklomipramiinin vakaatilapitoisuudet vaihtelevat samalla tavalla. Keskimäärin metaboliittipitoisuudet kuitenkin ovat 40-85 % korkeampia kuin vastaavat klomipramiinin pitoisuudet 75 mg:n vuorokausiannoksilla.

### **Jakautuminen**

Klomipramiini sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98-prosenttisesti. Klomipramiini jakautuu laajasti kehoon ja todennäköinen jakautumistilavuus on n. 12-17 l/kg. Pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 2 % plasmassa olevasta pitoisuudesta. Klomipramiinin pitoisuudet ovat samat äidinmaidossa ja plasmassa. Klomipramiini läpäisee istukan.

### **Metabolia**

Klomipramiinin pääasiallinen metaboliareitti on demetyloituminen aktiiviseksi metaboliitiksi, N-desmetyyliklomipramiiniksi. N-desmetyyliklomipramiini voi muodostua useiden P450-entsyymien vaikutuksesta, pääasiassa CYP3A4:n, CYP2C19:n ja CYP1A2:n. Klomipramiini ja N-desmetyyliklomipramiini hydroksyloituvat, jolloin muodostuu 8-hydroksiklomipramiiniä tai 8-hydroksi-N-desmetyyliklomipramiiniä. Klomipramiini hydroksyloituu myös kohdasta 2 ja N-desmetyyliklomipramiini voi edelleen demetyloitua, jolloin muodostuu didesmetyyliklomipramiinia. 2- ja 8-hydroksi-metaboliitit eritetään pääasiassa glukuronideina virtsaan. Aktiivisten aineiden klomipramiinin ja N-desmetyyliklomipramiinin eliminaatiota, jossa muodostuu 2- ja 8-hydroksiklomipramiinia, katalysoi CYP2D6.

### **Eliminaatio**

Klomipramiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 21 tuntia ja N-desmetyyliklomipramiinin puoliintumisaika 36 tuntia.

Noin 2/3 klomipramiinin kerta-annoksesta erittyy vesiliukoisina konjugaatteina virtsaan ja 1/3 ulosteeseen. Virtsaan erittyneen muuttumattoman klomipramiinin määrä on noin 2 % ja N-desmetyyliklomipramiinin määrä noin 0,5 % annetusta annoksesta.

### **Ruoka**

Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta klomipramiinin farmakokinetiikkaan. Pieni viive imeytymisen alkamisessa voidaan havaita kun Anafranil otetaan yhtä aikaa ruoan kanssa.

### **Annossuhde**

Lääke noudattaa annoksesta riippuvaa farmakokinetiikkaa annosvälillä 25-150 mg.

### **Iän vaikutus**

Iäkkäiden potilaiden klomipramiinin eliminaatio on vähentynyt verrattuna nuoriin aikuisiin potilaisiin. Raporttien mukaan terapeutinen vakaa tila saavutetaan matalammilla annoksilla kuin keski-ikäisillä potilailla. Klomipramiinia on käytettävä varoen iäkkäillä potilailla.

### **Munuaisten toimintahäiriö**

Klomipramiinin farmakokinetiikasta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityistä tietoa. Vaikka lääkeaine erittyy inaktiivisina metaboliitteina virtsaan ja ulosteisiin, näiden metaboliittien kertyminen elimistöön voi johtaa varsinaisen lääkeaineen ja sen aktiivisten metaboliittien kertymiseen. Kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa toimintaa sairastavia potilaita on seurattava hoidon aikana.

### **Maksan toimintahäiriö**

Klomipramiini metaboloituu maksassa CYP2D6-, CYP3A4-, CYP2C19- ja CYP1A2-entsyymien välityksellä. Maksan toimintahäiriö voi vaikuttaa sen farmakokinetiikkaan. Klomipramiinia on annosteltava varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö.

### **Etninen alkuperä**

Etnisen alkuperän ja rodun vaikutusta klomipramiinin farmakokinetiikkaan ei ole laajasti tutkittu, mutta geneettiset tekijät vaikuttavat suuresti klomipramiinin ja sen aktiivisten metaboliittien metaboliaan vähentämällä tai suurentamalla sitä huomattavasti. Klomipramiinin metaboliaa

aasialaisilla, etenkin Japanilaisilla ja Kiinalaisilla potilailla, ei voida arvioida kaukaasialaisten perusteella, koska erot klomipramiinin metaboliassa korostuvat näissä kahdessa etnisessä ryhmässä.

#### *Depottabletit*

Anafranil depottablettien farmakokineettinen profiili on tasainen terapeuttisen plasmapitoisuuden pysyessä yllä yli 24 tuntia. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 9 tunnin kuluessa annostelusta. 75 mg depottabletin annon jälkeen havaittu C<sub>max</sub> on puolet huippupitoisuuksista, jotka saavutetaan kun annostellaan 25 mg tabletteja kolmesti päivässä. Kokonaisaltistus ei kuitenkaan muutu. Annosteltaessa depottabletteja toistuvasti saavutetut C<sub>min</sub>- ja C<sub>max</sub>-tasot vakaassa tilassa ovat terapeuttisella alueella. Depottabletit ovat bioekvivalentteja päällystettyjen tablettien kanssa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Toistuvan annoksen toksisuus*

Trisyklisille yhdisteille tyypillisiä fosfolipidoosia ja testikulaarisia muutoksia on havaittu klomipramiinihydrokloridilla ihmiselle suositeltua maksimiannosta >10 kertaa suuremmilla annoksilla.

#### *Lisääntymistoksisuus*

Anafranililla ei havaittu haitallista vaikutusta lisääntymiseen mies- tai naispuolisilla rotilla annokseen 24 mg/kg asti suun kautta annosteltuna.

Myöskään teratogeenista vaikutusta ei havaittu hiirillä annokseen 100 mg/kg, rotilla annokseen 50 mg/kg eikä jäniksillä annokseen 60 mg/mg asti.

#### *Mutageenisuus*

Lukuisissa in vitro ja in vivo mutageenisuuskokeissa ei havaittu klomipramiinihydrokloridilla olevan mitään mutageenistä aktiivisuutta.

#### *Karsinogeenisuus*

Hiirillä ja rotilla ei havaittu todisteita klomipramiinihydrokloridin karsinogeenisyydestä 104 hoitoviikon jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*10 mg ja 25 mg tabletit:* Hypromelloosi, laktoosimonohydraatti (33 mg ja 15 mg), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, kopovidoni, makrogoli 8000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, rautaoksidi (E 172), sakkaroosi, titaanidioksidi (E 171).  
*25 mg tabletit sisältävät lisäksi:* Glyseroli (85 %) ja steariinihappo

Tablettien tunnistusmerkintöjen painoväri sisältää shellakkaa, punaista ja ruskeaa rautaoksidia (E 172) sekä titaanidioksidia (E 171).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

*10 mg:* Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

*25 mg:* Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

100. Pakkausmateriaali: PVC/PE/PVDC / Alu -läpipainopakkaus.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FIN-02130 Espoo

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

*10 mg:* 6396

*25 mg:* 5977

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*10 mg:* 10.5.1972 / 23.2.1998/6.6.2003/11.12.2007

*25 mg:* 21.1.1970/23.2.1998/6.6.2003/11.12.2007

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.4.2011