

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione del medicinale

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite
ANAFRANIL 25 mg compresse rivestite
ANAFRANIL 75 mg compresse a rilascio prolungato
ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

2 Composizione qualitativa e quantitativa

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite

Una compressa contiene:

Principio attivo: clomipramina cloridrato 10 mg

Eccipienti: lattosio, saccarosio

ANAFRANIL 25 mg compresse rivestite

Una compressa contiene:

Principio attivo: clomipramina cloridrato 25 mg

Eccipienti: lattosio, saccarosio

ANAFRANIL 75 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

Principio attivo: clomipramina cloridrato 75 mg

ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo: clomipramina cloridrato 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3 Forma farmaceutica

Comprese rivestite.

Comprese a rilascio prolungato.

Soluzione iniettabile.

4 Informazioni cliniche

5 Indicazioni terapeutiche

Stati depressivi di varia eziologia e sintomatologia: endogeni, reattivi, neurotici, organici, mascherati, e forme involutive di depressione; depressione associata a schizofrenia e disturbi della personalità; sindromi depressive da presenilità o senilità, da stati dolorosi cronici e da disturbi somatici cronici.

Altre indicazioni: sindromi ossessivo-compulsive, fobie, attacchi di panico e stati dolorosi cronici.

6 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con Anafranil, si deve adeguatamente trattare l'eventuale ipokaliemia presente (vedere par. 4.4).

Prima di iniziare il trattamento è, inoltre, opportuno controllare la pressione arteriosa del paziente, poichè i soggetti ipotensi con ipotensione posturale o con problemi circolatori possono reagire al farmaco con una caduta della pressione arteriosa.

La posologia e le modalità di somministrazione devono essere determinate individualmente ed adattate alle condizioni del paziente. Di regola, si deve cercare di ottenere l'effetto ottimale con le dosi minime efficaci ed incrementarle gradualmente con cautela, specialmente nei pazienti anziani poichè questa categoria di pazienti, generalmente, mostra una risposta più marcata ad Anafranil.

Si raccomanda il rispetto dei dosaggi indicati e cautela nell'incremento delle dosi quando vengono somministrati contemporaneamente a farmaci che prolungano l'intervallo QT o ad altri farmaci serotoninergici, al fine di evitare eventuali episodi di QT lungo o di tossicità serotoninergica (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Le compresse rivestite devono essere deglutite intere.

Le compresse a rilascio prolungato da 75 mg sono divisibili in due metà esattamente uguali e consentono di adattare il dosaggio alle esigenze del singolo paziente.

Depressioni, sindromi ossessivo-compulsive, fobie

a) *Orale*: iniziare il trattamento con 1 compressa rivestita da 25 mg 2-3 volte al giorno o 1 compressa a rilascio prolungato da 75 mg una volta al giorno (preferibilmente la sera). Durante la prima settimana di trattamento, aumentare il dosaggio giornaliero gradualmente, in base alla tollerabilità del trattamento, es. 25 mg ad intervalli di pochi giorni sino a 4-6 compresse rivestite da 25 mg o a 2 compresse a rilascio prolungato da 75 mg.

In casi gravi, il dosaggio può essere incrementato sino ad un massimo di 250 mg al giorno. Una volta raggiunto un netto miglioramento, aggiustare il dosaggio giornaliero ad un livello di mantenimento di 2-4 compresse rivestite da 25 mg o 1 compressa a rilascio prolungato da 75 mg.

b) *Intramuscolare*: iniziare con 1-2 fiale da 25 mg; aumentare poi il dosaggio di 1 fiala al giorno finché il paziente riceva 4-6 fiale al giorno. Dopo che si è stabilito un miglioramento, ridurre gradualmente il numero di iniezioni sottoponendo contemporaneamente il paziente al trattamento orale con le dosi di mantenimento.

c) *Infusione endovenosa*: inizialmente 2-3 fiale (50-75 mg), diluite e miscelate con 250-500 ml di soluzione isotonica salina o glucosata e perfuse una volta al giorno in un periodo di 1,5-3 ore. Durante l'infusione è necessario monitorare attentamente l'insorgenza di reazioni indesiderate; in particolare va controllata la pressione arteriosa in quanto può manifestarsi ipotensione posturale.

Una volta che si è ottenuto un netto miglioramento, l'infusione deve essere somministrata per altri 3-5 giorni. Per mantenere la risposta, si deve continuare la terapia per via orale; 2 compresse rivestite da 25 mg sono generalmente equivalenti a 1 fiala da 25 mg.

Un cambiamento graduale dalla terapia infusione alla terapia di mantenimento orale può essere anche effettuato ricorrendo a una fase intermedia di iniezioni intramuscolari.

Pazienti anziani

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Si consiglia quindi di iniziare il trattamento con 1 compressa rivestita da 10 mg al giorno e di elevare gradualmente il dosaggio ad un livello ottimale di 30-50 mg al giorno, da raggiungersi dopo circa 10 giorni e da seguire fino al termine del trattamento.

Stati dolorosi cronici

Il dosaggio deve essere individualizzato (10-150 mg al giorno), tenendo presente eventuali concomitanti trattamenti con farmaci analgesici (e la possibilità di ridurre le dosi di analgesico).

Attacchi di panico

Inizialmente 1 compressa rivestita da 10 mg, possibilmente in associazione con una benzodiazepina. Sulla base della tollerabilità del farmaco, aumentare il dosaggio fino all'ottenimento della risposta desiderata, e contemporaneamente sospendere gradualmente la benzodiazepina.

Il dosaggio giornaliero richiesto varia molto da paziente a paziente, con valori compresi tra 25 e 100 mg. Se necessario, esso può essere elevato a 150 mg.

Si raccomanda di non interrompere il trattamento prima di 6 mesi e durante questo periodo la dose di mantenimento va lentamente ridotta.

7 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità crociata ad altri antidepressivi tricyclici appartenenti al gruppo delle dibenzazepine.

Trattamento contemporaneo o nelle due settimane precedenti o successive con un farmaco inibitore delle monoaminossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con inibitori selettivi e reversibili delle MAO-A, quali moclobemide.

Glaucoma.

Ipertrofia prostatica, stenosi pilorica e altre affezioni stenose dell'apparato gastro-enterico e genito-urinario.

Malattie epatiche.

Insufficienza cardiaca. Disturbi del ritmo e della conduzione miocardica. Periodo di recupero post-infartuale.

Mania.
Sindrome congenita del QT lungo.
Gravidanza accertata o presunta.
Allattamento.
Soggetti di età inferiore a 18 anni.

8 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Uso nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni

Gli antidepressivi triciclici non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Gli studi condotti nella depressione in bambini di questo gruppo di età non hanno dimostrato l'efficacia per questa classe di farmaci. Studi con altri antidepressivi hanno messo in evidenza rischio di suicidio, autolesionismo e ostilità correlato con tali farmaci. Tale rischio può verificarsi anche con gli antidepressivi triciclici.

Inoltre, gli antidepressivi triciclici sono associati ad un rischio di eventi avversi cardiovascolari in tutti i gruppi di età. Deve essere tenuto presente che non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Anafranil è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

In questi pazienti, l'eventualità di modificare il regime terapeutico, inclusa l'interruzione del trattamento, dovrebbe essere considerata, soprattutto se tali sintomi sono gravi, di insorgenza brusca o non sono parte dei sintomi presentati dal paziente prima del trattamento (vedere anche "Interruzione del trattamento" nel par. 4.4).

Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, le prescrizioni di Anafranil devono essere per i quantitativi minimi di compresse utili ad una buona gestione del paziente.

Altri effetti psichiatrici

Molti pazienti con attacchi di panico hanno riportato una intensificazione dell'ansia all'inizio del trattamento con Anafranil (vedere par. 4.2); questo effetto paradossale è molto evidente nei primi giorni di trattamento, per poi generalmente scomparire nell'arco di 2 settimane.

È stata occasionalmente osservata esacerbazione di stati psicotici in pazienti affetti da schizofrenia che assumono antidepressivi triciclici.

In pazienti con disturbi affettivi bipolari, in trattamento con antidepressivi triciclici, è stata segnalata l'insorgenza di episodi di mania o ipomania durante la fase depressiva. In questi casi è necessario

ridurre il dosaggio o sospendere Anafranil e somministrare farmaci antipsicotici. Dopo aver tenuto sotto controllo questi episodi, se necessario, si può riprendere un trattamento a basso dosaggio con Anafranil.

In pazienti predisposti ed in pazienti anziani, gli antidepressivi triciclici possono provocare, soprattutto di notte, psicosi farmacoindotte (deliri), che scompaiono in pochi giorni non appena si sospende il farmaco.

Disturbi cardiaci e vascolari

Il trattamento con Anafranil deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzioni al sistema cardiovascolare, soprattutto quelli con insufficienza cardiovascolare, disturbi della conduzione (es. blocco atrioventricolare di grado da I a III), o aritmie. In questi pazienti, così come nei pazienti anziani, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità cardiaca e l'esecuzione di un elettrocardiogramma.

Potrebbero verificarsi prolungamento dell'intervallo QTc e aritmie tipo "torsione di punta", in particolare con dosi superiori al range terapeutico o con concentrazioni plasmatiche di clomipramina superiori a quelle terapeutiche, come si verifica in caso di somministrazione concomitante di inibitori selettivi del reuptake della serotonina o di inibitori del re-uptake della serotonina e della noradrenalina. Pertanto deve essere evitata la somministrazione concomitante di farmaci che determinano un accumulo di clomipramina. Ugualmente deve essere evitata la somministrazione concomitante di farmaci che possono determinare un prolungamento dell'intervallo QTc (vedi sezione 4.5). E' noto che l'ipokaliemia sia un fattore di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e per l'insorgenza di aritmie tipo "torsione di punta". Pertanto è necessario trattare adeguatamente l'ipokaliemia prima di iniziare il trattamento con Anafranil. Anafranil deve essere somministrato con cautela in caso di trattamento concomitante con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina o diuretici (vedere par. 4.5).

Convulsioni

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva. Il loro impiego, quindi, negli epilettici e nei pazienti con altri fattori predisponenti, quali danni cerebrali di varia eziologia, uso concomitante di neurolettici, astinenza da alcool o da farmaci con proprietà anticonvulsive (es. benzodiazepine), è consentito solo sotto stretta sorveglianza del medico. L'insorgenza di convulsioni sembra essere dose-dipendente, pertanto le dosi giornaliere raccomandate non devono essere superate.

Come per altri antidepressivi triciclici, la contemporanea terapia elettroconvulsiva deve essere condotta solo da personale particolarmente esperto.

Effetti anticolinergici

Per le sue proprietà anticolinergiche, Anafranil deve essere utilizzato con cautela in pazienti con una storia di aumentata pressione intraoculare, glaucoma ad angolo chiuso o ritenzione urinaria (es.: patologie prostatiche).

La diminuzione della lacrimazione e l'accumulo di secrezioni mucoidi, dovute alle proprietà anticolinergiche degli antidepressivi triciclici, possono danneggiare l'epitelio corneale in pazienti portatori di lenti a contatto.

Particolari categorie di pazienti

Si raccomanda particolare cautela quando si somministrano antidepressivi triciclici a pazienti con gravi disfunzioni epatiche o renali e tumori delle ghiandole surrenali (feocromocitoma, neuroblastoma) in quanto si possono provocare crisi ipertensive.

Cautela è richiesta anche nei pazienti ipertiroidei o nei pazienti che assumono preparati tiroidei, a causa della possibilità di un aggravamento degli effetti indesiderati di natura cardiaca.

Nel caso di pazienti con disfunzioni epatiche, è opportuno controllare periodicamente i livelli degli enzimi epatici.

Si raccomanda cautela qualora si somministri Anafranil in pazienti con stipsi cronica. Gli antidepressivi triciclici possono provocare ileo paralitico, particolarmente nei pazienti anziani o costretti a letto per lunghi periodi.

Lunghi trattamenti con antidepressivi triciclici possono portare ad un aumento dell'incidenza delle carie dentali. Si consiglia pertanto di effettuare controlli regolari durante trattamenti prolungati.

Molti pazienti con attacchi di panico hanno riportato una intensificazione dell'ansia all'inizio del trattamento con Anafranil (vedere par. 4.2); questo effetto paradossale è molto evidente nei primi giorni di trattamento, per poi generalmente scomparire nell'arco di 2 settimane.

E' stata occasionalmente osservata esacerbazione di stati psicotici in pazienti affetti da schizofrenia che assumono antidepressivi triciclici.

In pazienti con disturbi affettivi bipolari in trattamento con antidepressivi triciclici è stata segnalata l'insorgenza di episodi di mania o ipomania durante la fase depressiva. In questi casi è necessario ridurre il dosaggio o sospendere Anafranil e somministrare farmaci antipsicotici. Dopo aver tenuto sotto controllo questi episodi, se necessario, si può riprendere un trattamento a basso dosaggio con Anafranil.

Nei pazienti predisposti e negli anziani, gli antidepressivi triciclici possono provocare, soprattutto di notte, deliri e psicosi farmacoindotte, che scompaiono in pochi giorni non appena si sospende il farmaco.

Conta dei globuli bianchi

Sebbene si siano riscontrati solo isolati casi di alterazione del numero dei globuli bianchi in seguito a trattamento con Anafranil, è opportuno effettuare periodici controlli della crasi ematica e monitorare l'insorgenza di sintomi quali febbre e mal di gola, particolarmente durante i primi mesi di terapia e nel corso di trattamenti prolungati.

Anestesia

Prima di un'anestesia locale o generale, è opportuno informare l'anestesista che il paziente è in trattamento con Anafranil (vedere par. 4.5).

Interruzione del trattamento

Si deve evitare l'improvvisa interruzione del trattamento a causa della possibile insorgenza di reazioni avverse. Se viene deciso di interrompere il trattamento, il dosaggio del farmaco deve essere ridotto il più rapidamente possibile, tenendo comunque in considerazione che l'interruzione brusca può essere associata con certi sintomi (vedere par. 4.8 per la descrizione dei rischi da interruzione di terapia con Anafranil).

Sindrome serotoninergica

Considerando il rischio di tossicità da serotonina, è consigliabile procedere con cautela nella somministrazione della dose raccomandata e nell'incremento della stessa se viene somministrato in concomitanza un altro farmaco serotoninergico. La sindrome serotoninergica, con sintomi quali iperpiressia, mioclono, agitazione, crisi epilettiche, delirio e coma può comparire quando la clomipramina viene somministrata in concomitanza con farmaci serotoninergici quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, antidepressivi triciclici e litio (vedere par. 4.2 e 4.5). E' consigliabile un periodo di "washout" di 2-3 settimane prima e dopo il trattamento con fluoxetina.

Shock anafilattico

Sono stati segnalati casi isolati di shock anafilattico. Si raccomanda cautela qualora si somministri Anafranil per via endovenosa.

9 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

- Inibitori delle monoaminossidasi

Gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), come la moclobemide, sono potenti inibitori in vivo di CYP2D6 (catalizzatore dell'idrossilazione di clomipramina e del suo metabolita attivo); pertanto, gli antidepressivi triciclici non debbono essere associati a farmaci IMAO per la possibilità di gravi effetti indesiderati (ipertermia, convulsioni, crisi ipertensive, mioclono, agitazione, delirio, coma). La stessa cautela deve essere osservata quando viene somministrato un IMAO dopo un precedente trattamento con Anafranil. In entrambi i casi, Anafranil o il farmaco IMAO devono essere inizialmente somministrati a basse dosi, che possono poi essere gradualmente aumentate monitorando gli effetti (vedere par. 4.3).

Alcuni dati indicano che gli antidepressivi triciclici possono essere somministrati soltanto 24 ore dopo la somministrazione di un inibitore reversibile della MAO di tipo A, quale ad esempio la

moclobemide; tuttavia l'intervallo di wash-out di 2 settimane va in ogni caso osservato se l'inibitore delle MAO-A viene somministrato dopo un trattamento con un antidepressivo tricyclico .

- **Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)**

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, come la fluoxetina, paroxetina, o sertralina, sono inibitori di CYP2D6, ed altri (come la fluvoxamina) sono anche inibitori di CYP1A2 e CYP2C19 (citocromi P450 coinvolti nella demetilazione della clomipramina); pertanto, la somministrazione contemporanea di questi farmaci con clomipramina può provocare effetti additivi sul sistema serotoninergico a causa di un potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di Anafranil, con conseguente insorgenza di effetti indesiderati.

I livelli serici di clomipramina allo steady-state aumentano di circa 4 volte in seguito a somministrazione concomitante di fluvoxamina (l'N-desmetilclomipramina diminuisce di circa 2 volte).

- **Agenti serotoninergici**

La sindrome serotoninergica può comparire quando la clomipramina viene somministrata in concomitanza con farmaci serotoninergici quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, antidepressivi tricyclici e litio. E' consigliabile un periodo di "washout" di 2-3 settimane prima e dopo il trattamento con fluoxetina.

- **Diuretici**

La somministrazione di diuretici può indurre ipokaliemia, che a sua volta aumenta il rischio di prolungamento del QTc e di aritmie tipo "Torsione di Punta". L'ipokaliemia deve essere quindi adeguatamente trattata prima di iniziare il trattamento con Anafranil (vedere par. 4.2 e 4.4).

- **Sostanze ad azione depressiva sul SNC**

Gli antidepressivi tricyclici possono accentuare l'azione dell'alcool e di altri farmaci ad azione depressiva sul SNC come gli ipnotici, i sedativi, gli ansiolitici e gli anestetici.

- **Neurolettici**

La somministrazione contemporanea di neurolettici e antidepressivi tricyclici può indurre un aumento della concentrazione plasmatica di questi ultimi, un abbassamento della soglia convulsiva e l'insorgenza di crisi convulsive. La somministrazione contemporanea di tioridazina può indurre gravi aritmie cardiache.

- **Bloccanti dei neuroni adrenergici**

Gli antidepressivi tricyclici bloccano il recupero sinaptico della guanetidina e di altri ipotensivi con analogo meccanismo di azione, riducendone l'attività terapeutica. Pertanto si consiglia di somministrare ai pazienti che necessitano di un trattamento antipertensivo farmaci con differente meccanismo d'azione (es. diuretici, vasodilatatori o β -bloccanti).

- **Anticoagulanti:**

Gli antidepressivi tricyclici, inibendo il metabolismo epatico dei farmaci cumarinici (es. warfarin), possono aumentare l'effetto anticoagulante. Si consiglia pertanto un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di protrombina.

- **Farmaci anticolinergici**

Richiede attenzione l'impiego di farmaci parasimpaticolitici (es. fenotiazine, farmaci utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson, antistaminici, atropina, biperidene) in quanto gli antidepressivi tricyclici possono potenziarne gli effetti a livello dell'occhio, del Sistema Nervoso Centrale, intestino e vescica.

- **Farmaci simpaticomimetici**

Durante il trattamento con clomipramina non debbono, in generale, essere somministrati farmaci simpaticomimetici (es. adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina) i cui effetti, specie quelli sul cuore e sul circolo, possono essere sensibilmente accentuati.

L'associazione con L-dopa facilita la comparsa di ipotensione e di aritmie cardiache.

Dovrà, inoltre, essere evitato l'uso di decongestionanti nasali e prodotti usati nella cura dell'asma e delle pollinosi, contenenti sostanze simpaticomimetiche.

- **Antipertensivi**

L'associazione di antidepressivi tricyclici con antipertensivi può provocare ipotensione ortostatica (effetto additivo).

- **Antiaritmici**

Gli antidepressivi tricyclici non devono essere impiegati in associazione con antiaritmici (come quelli di tipo chinidinico e il propafenone), che sono potenti inibitori di CYP2D6.

- **Induttori degli enzimi epatici**

La somministrazione concomitante di farmaci noti come induttori degli enzimi del citocromo P450, in particolare CYP3A4, CYP2C19 e/o CYP1A2, possono accelerare il metabolismo e diminuire l'efficacia di Anafranil.

- Gli induttori di CYP3A e CYP2C, come la rifampicina, i contraccettivi orali gli antiepilettici (es.: barbiturici, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina), possono diminuire le concentrazioni di clomipramina.
- Induttori noti di CYP1A2 (es. nicotina ed altri componenti del fumo di sigaretta), diminuiscono le concentrazioni plasmatiche dei farmaci triciclici. Nei fumatori di sigarette, le concentrazioni plasmatiche allo "steady-state" erano diminuite in un rapporto 2:1 rispetto ai non fumatori (nessuna variazione per l'N-desmetilclomipramina).

- Inibitori degli enzimi epatici

- L'uso concomitante della cimetidina, antagonista del recettore dell'istamina₂ (H₂), in quanto inibitore di vari enzimi P450, inclusi CYP2D6 e CYP3A4, può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi triciclici, il cui dosaggio dovrebbe quindi essere ridotto.
- Il metilfenidato può aumentare le concentrazioni degli antidepressivi triciclici potenzialmente tramite l'inibizione del loro metabolismo e può essere necessaria una riduzione della dose degli antidepressivi triciclici.
- La clomipramina è essa stessa un inibitore dell'attività del CYP2D6 in vitro ed in vivo e, quindi, può causare un incremento delle concentrazioni dei farmaci somministrati contemporaneamente che sono principalmente deattivati da CYP2D6 nei soggetti metabolizzatori rapidi. Le concentrazioni seriche di fenitoina e carbamazepina possono aumentare, con conseguente insorgenza di effetti indesiderati: può essere necessario aggiustare il dosaggio di questi farmaci.
- Varie fenotiazine, l'aloiperidolo e la cimetidina possono ritardare l'eliminazione di clomipramina aumentandone la concentrazione ematica.

- **Estrogeni**

E' stato riscontrato che la somministrazione contemporanea di estrogeni può provocare in alcuni casi un effetto paradossale di riduzione dell'efficacia e nello stesso tempo di aumento della tossicità di Anafranil

Non sono documentate interazioni tra l'utilizzo cronico di contraccettivi orali (15 o 30 mg/die di etinilestradiolo) ed Anafranil (25 mg/die). Gli estrogeni non sono noti per essere inibitori di CYP2D6, l'enzima coinvolto maggiormente nella clearance della clomipramina e, quindi, non sono attese interazioni. Sebbene, in pochi casi, con terapie ad alte dosi di estrogeni (50 mg/die) e dell'antidepressivo triciclico clomipramina, sono stati notati aumento di effetti indesiderati e di risposta terapeutica, non è chiara la rilevanza tra questi casi e terapie con clomipramina ed estrogeni a basse dosi. E' consigliabile un monitoraggio della risposta terapeutica agli antidepressivi triciclici somministrati in contemporanea ad alte dosi di estrogeni (50 mg) e potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

- Competizione con le proteine plasmatiche

Il legame della clomipramina con le proteine del plasma può essere ridotto per competizione da fenitoina, fenilbutazone, acido acetilsalicilico, scopolamina e fenotiazine.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ANAFRANIL

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite e ANAFRANIL 25 mg compresse rivestite contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Da non usare in gravidanza accertata o presunta.

Allattamento

Poichè la clomipramina e il suo metabolita desmetilclomipramina passano nel latte materno, nelle donne che allattano il trattamento con Anafranil deve essere gradualmente sospeso, oppure si deve consigliare alle pazienti di interrompere l'allattamento al seno.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che assumono Anafranil devono essere avvertiti sulla possibile comparsa di visione offuscata, sonnolenza ed altri disturbi del Sistema Nervoso Centrale (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, essi non devono guidare, utilizzare macchinari o svolgere lavori che richiedono un perfetto stato di vigilanza.

I pazienti devono inoltre essere avvertiti che l'assunzione di bevande alcoliche o di altri farmaci può potenziare questi effetti (vedere par. 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in genere di natura lieve e transitoria, e generalmente scompaiono proseguendo la terapia o eventualmente riducendo il dosaggio. Non sempre sono correlati alla dose o ai livelli plasmatici. Spesso è difficile distinguere gli effetti indesiderati dai sintomi della depressione quali stanchezza, disturbi del sonno, agitazione, ansia, stipsi e secchezza delle fauci. La comparsa di gravi effetti indesiderati neurologici o psichiatrici richiede l'interruzione del trattamento.

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli effetti anticolinergici, neurologici, psichiatrici o cardiovascolari. La capacità di metabolizzare ed eliminare il farmaco può infatti essere ridotta in questi pazienti, col rischio quindi di raggiungere elevate concentrazioni plasmatiche a dosi terapeutiche.

Gli effetti indesiderati sono elencati secondo la frequenza di comparsa, utilizzando la seguente convenzione:

molto comune: $\geq 1/10$

comune: $\geq 1/100$ e $< 1/10$

non comune: $\geq 1/10000$ e $< 1/100$

raro: $\geq 1/1000$ e $< 1/1000$

molto raro: $< 1/10000$ (compresi casi isolati)

Nell'ambito del gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del Sistema Nervoso

Effetti psichici

Molto comune: sonnolenza, affaticamento, sensazione di non poter riposare, aumento dell'appetito.

Comune: confusione mentale, disorientamento, allucinazioni (soprattutto nei pazienti anziani o con morbo di Parkinson), stati ansiosi, agitazione, disturbi del sonno, mania, ipomania, aggressività, vuoti di memoria, depersonalizzazione, insonnia, incubi, peggioramento della depressione, difficoltà a concentrarsi, sbadigli.

Non comune: attivazione di sintomi psicotici.

Effetti neurologici

Molto comune: capogiri, tremori, cefalee, mioclono.

Comune: delirio, disturbi della parola, parestesie, debolezza muscolare, ipertonìa muscolare.

Non comune: convulsioni, atassia.

Molto raro: modifiche dell'EEG, iperpiressia.

Effetti anticolinergici

Molto comune: secchezza delle fauci, sudorazione, stipsi, disturbi di accomodazione visiva e visione offuscata, disturbi della minzione.

Comune: vampate di calore, midriasi.

Molto raro: glaucoma, ritenzione urinaria.

Frequentemente è stata segnalata alterazione del gusto.

Patologie cardiache

Comune: ipotensione posturale, tachicardia sinusale, modifiche clinicamente irrilevanti dell'ECG (es. modifiche del ST e del T) in pazienti con normale quadro cardiologico, palpitazioni.

Non comune: aritmie, aumento della pressione sanguigna.

Molto raro: disturbi della conduzione (es. allargamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QTc, alterazioni del tratto PQ, blocco di branca, aritmie tipo "torsione di punta" in particolare in pazienti con ipokaliemia).

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: vomito, disturbi addominali, diarrea, anoressia.

Patologie epatobiliari

Comune: innalzamento dei valori delle transaminasi.

Molto raro: epatiti con o senza ittero.

Disturbi del Sistema Immunitario

Molto raro: alveoliti allergiche (polmoniti) con o senza eosinofilia, reazioni sistemiche anafilattiche/anafilattoidi inclusa ipotensione.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: reazioni allergiche della pelle (rash cutanei, orticaria) fotosensibilità, prurito.

Molto raro: edema (locale o generalizzato), reazioni locali dopo iniezione intravenosa (tromboflebite, linfangite, sensazione di bruciore, reazioni allergiche della pelle), perdita dei capelli.

Patologie endocrine

Molto comune: aumento del peso corporeo, disturbi della libido e della potenza.

Comune: galattorrea, aumento del seno.

Molto raro: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, eosinofilia e porpora.

Patologie dell'orecchio

Frequente: tinnito.

Effetti di Classe

Studi epidemiologici condotti principalmente in pazienti con età da 50 anni ed oltre, indicano un incremento del rischio di fratture delle ossa in pazienti che assumono SSRIs e TCAs.

Il meccanismo alla base di questo rischio non è conosciuto.

Sintomi da interruzione

A causa della improvvisa interruzione del trattamento o riduzione della dose, si possono verificare frequentemente nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, insonnia, cefalea, nervosismo, ansia (vedere par. 4.4).

4.9. Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio con Anafranil iniettabile, pertanto le informazioni che seguono si riferiscono a casi di sovradosaggio con le forme orali.

I segni e i sintomi di sovradosaggio da Anafranil sono simili a quelli segnalati per altri antidepressivi triciclici. Le maggiori alterazioni si riscontrano a livello cardiaco e neurologico. Nei bambini l'ingestione accidentale di Anafranil in qualunque dose va considerata come seria e

potenzialmente fatale.

Segni e sintomi

I sintomi generalmente si manifestano entro 4 ore dall'ingestione e raggiungono la massima gravità dopo 24 ore. A causa del rallentato assorbimento (effetto anticolinergico), della lunga emivita e del circolo enteroepatico del farmaco, il paziente va considerato a rischio per 4-6 giorni.

Si possono riscontrare i seguenti segni e sintomi:

Sistema Nervoso Centrale: sonnolenza, stupore, coma, atassia, incapacità a riposare, agitazione, iperreflessia, rigidità muscolare, movimenti coreoatetoidi, convulsioni. Inoltre, sono stati osservati sintomi riconducibili alla sindrome serotoninergica (es.: iperpiressia, mioclono, delirio e coma).

Sistema cardiovascolare: aritmia, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QTc ed aritmie incluse quelle tipo "torsione di punta", disturbi della conduzione, insufficienza cardiaca, ipotensione, shock; in rarissimi casi arresto cardiaco.

Depressione respiratoria, cianosi, vomito, midriasi, sudorazione, oliguria o anuria, febbre.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico, pertanto il trattamento è essenzialmente sintomatico e di supporto.

Anche il solo sospetto di avvelenamento con antidepressivi triciclici, soprattutto nei bambini, richiede l'immediato ricovero ospedaliero e un'attenta sorveglianza per almeno 72 ore.

Se il paziente è in stato di coscienza, indurre il vomito o effettuare una lavanda gastrica il più presto possibile. Se il paziente non è cosciente, non indurre il vomito ed intubare la trachea prima di procedere alla lavanda gastrica. Queste misure devono essere adottate anche 12 o più ore dopo che si è verificato il sovradosaggio, dal momento che le proprietà anticolinergiche del farmaco possono ritardare lo svuotamento gastrico. La somministrazione di carbone attivo può essere utile per ridurre l'assorbimento del farmaco.

I sintomi vanno trattati con metodi moderni di terapia intensiva; va previsto il monitoraggio continuo della funzione cardiaca, dei gas ematici, degli elettroliti. Se necessario si devono adottare misure di emergenza, quali terapia anticonvulsivante, respirazione artificiale e rianimazione. E' da evitare la somministrazione di fisostigmina, in quanto sono stati segnalati casi di grave bradicardia, asistolia e crisi epilettiche. La dialisi peritoneale e l'emodialisi non apportano benefici in quanto le concentrazioni plasmatiche di clomipramina sono basse.

Farmacobezoario

Rari casi di farmacobezoario, di varia gravità tra cui ad esito fatale, sono stati segnalati in associazione al sovradosaggio con le compresse da 75 mg di Anafranil a rilascio prolungato. Il farmacobezoario può essere radiopaco, facilitandone la conferma radiologica (raggi X o TAC), ma in mancanza di questa non si può escludere la diagnosi. La formazione di farmacobezoario può causare rilascio lento ma continuo e l'assorbimento di clomipramina che può portare a complicazioni da sovradosaggio, compresa la morte, alcune ore dopo l'ingestione del farmaco ed il trattamento iniziale con lavanda gastrica e carbone attivo. Dal momento che la lavanda gastrica può essere inefficace e che essa potrebbe aumentare ulteriormente i livelli sistemici di farmaco, occorre tenere in considerazione la rimozione fisica del farmacobezoario mediante endoscopia o chirurgia in pazienti selezionati. Dal momento che questi casi sono rari, non ci sono dati clinici sufficienti riguardanti il trattamento ottimale, che deve tener conto delle dimensioni e della posizione del farmacobezoario, dei sintomi e delle condizioni del paziente e dei livelli di farmaco.

10 Proprietà farmacologiche

11 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica:

Antidepressivo triciclico. Inibitore del reuptake della noradrenalina e (preferenzialmente) della serotonina. Codice ATC: N06A A04.

Le proprietà antidepressive di Anafranil sono probabilmente dovute alla sua capacità di inibire il reuptake neuronale della noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) rilasciate nello spazio sinaptico; l'inibizione del reuptake della 5-HT sembra però essere la componente predominante della sua attività.

L'ampio spettro farmacologico di Anafranil comprende proprietà α_1 -adrenolitiche, anticolinergiche, antistaminiche e antiserotoninergiche (blocco dei recettori 5-HT).

Anafranil agisce sulla sindrome depressiva in toto, inclusi aspetti particolari quali rallentamento

psicomotorio, umore depresso e ansia. La risposta clinica di solito si manifesta dopo 2-3 settimane di trattamento.

Anafranil inoltre esercita un effetto specifico, distinto da quello antidepressivo, nelle sindromi ossessivo-compulsive. Negli stati dolorosi cronici dipendenti o meno da cause somatiche, il farmaco agisce probabilmente facilitando la trasmissione nervosa serotoninergica e noradrenergica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La clomipramina somministrata per via orale è completamente assorbita dal tratto gastrointestinale.

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità della clomipramina immodificata è ridotta del 50% dal metabolismo di primo passaggio epatico, che la trasforma nel metabolita attivo N-desmetilclomipramina. L'assunzione di cibo non altera in modo significativo la biodisponibilità di clomipramina: è possibile un leggero ritardo nell'inizio dell'assorbimento e quindi un ritardo nel raggiungimento del picco plasmatico. L'assorbimento delle compresse rivestite e delle compresse a rilascio prolungato è equivalente.

Durante la somministrazione orale di dosi giornaliere costanti di Anafranil, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state mostrano una grande variabilità tra paziente e paziente. La dose di 75 mg giornalieri, suddivisi in 3 somministrazioni da 25 mg o una compressa a rilascio prolungato da 75 mg una volta al giorno, produce concentrazioni allo steady-state comprese tra 20 e 175 ng/ml.

Le concentrazioni allo steady-state della desmetilclomipramina, metabolita attivo, seguono un andamento simile; tuttavia, esse hanno valori 40-85% più alti di quelli della clomipramina alla dose di 75 mg al giorno.

Dopo somministrazioni ripetute endovena o intramuscolo di 50-150 mg giornalieri di Anafranil, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte nella seconda settimana di trattamento. Queste variano da < 15 a 447 ng/ml per la clomipramina immodificata e da < 15 a 669 ng/ml per il metabolita attivo, la desmetilclomipramina.

Distribuzione

La clomipramina è legata alle proteine plasmatiche per il 97,6%.

Il volume apparente di distribuzione è circa 12-17 l/kg di peso corporeo.

Le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono circa il 2% di quelle nel plasma.

La clomipramina si ritrova nel latte materno in concentrazioni simili a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

La via metabolica principale della clomipramina è la demetilazione al metabolita attivo N-desmetilclomipramina. L'N-desmetilclomipramina può essere formato da vari enzimi P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. La clomipramina e l'N-desmetilclomipramina sono idrossilati a formare l'8-idrossiclomipramina o l'8-idrossi-N-desmetilclomipramina. L'attività dei metaboliti 8-idrossi non è stata definita in vivo. La clomipramina è anche idrossilata alla posizione 2- e l'N-desmetilclomipramina può essere ulteriormente demetilata a formare didesmetilclomipramina. I metaboliti 2- e 8-idrossi sono escreti principalmente come glucuronidi nell'urina. L'eliminazione dei componenti attivi, clomipramina e N-desmetilclomipramina, attraverso la formazione di 2- e 8-idrossiclomipramina è catalizzata dal CYP2D6.

Eliminazione

La clomipramina e la desmetilclomipramina sono eliminate dal plasma con una emivita rispettivamente di 21 ore (range: 12-36 ore) e 36 ore.

Dopo somministrazione intramuscolare o endovenosa l'emivita plasmatica è risultata rispettivamente 25 ore (range 20-40 ore) e 18 ore.

Circa 2/3 di una singola dose di clomipramina vengono escreti in forma di coniugati idrosolubili nell'urina e circa 1/3 nelle feci. La quantità di clomipramina immodificata e di desmetilclomipramina escreti nell'urina ammonta rispettivamente a circa il 2% e 0,5% della dose somministrata.

Popolazioni particolari di pazienti

Nei pazienti anziani le concentrazioni plasmatiche di clomipramina risultano più elevate rispetto ai pazienti più giovani, in quanto hanno una più bassa clearance plasmatica.

Non sono disponibili dati riguardanti la farmacocinetica di clomipramina nei casi di insufficienza renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anafranil non risulta avere, dai dati sperimentali disponibili, alcun effetto mutageno, carcinogenico o teratogenico.

12 Informazioni farmaceutiche

13 Elenco degli eccipienti

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite: lattosio; glicerina; amido di mais; talco; magnesio stearato; saccarosio; gelatina; ipromellosa; copovidone; titanio diossido; cellulosa microcristallina; ferro ossido giallo; polietilenglicole-8000; povidone.

ANAFRANIL 25 mg compresse rivestite: silice colloidale anidra; lattosio; acido stearico; glicerina; amido di mais; talco; magnesio stearato; ferro ossido giallo; titanio diossido; copovidone; ipromellosa; cellulosa microcristallina; polietilenglicole-8000; povidone; saccarosio.

ANAFRANIL 75 mg compresse a rilascio prolungato: silice colloidale anidra; calcio fosfato bibasico; calcio stearato; dispersione di poliacrilati al 30%; ipromellosa; ferro ossido rosso; gliceril-polietilenglicole ossistearato; talco; titanio diossido.

ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile: glicerina; acqua per preparazioni iniettabili.

14 Incompatibilità

La clomipramina è incompatibile con diclofenac; pertanto, non mescolare soluzioni iniettabili dei due farmaci.

15 Periodo di Validità

5 anni.

16 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la conservazione

ANAFRANIL 10 mg e 25 mg compresse rivestite:

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C, nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile:

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C, nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

17 Natura e contenuto del contenitore

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite: astuccio da 50 compresse rivestite in blister PVC; PVC/PCTFE.

ANAFRANIL 25 mg compresse rivestite: astuccio da 20 compresse rivestite in blister PVC; PVC/PCTFE, PVC/PE/PVDC.

ANAFRANIL 75 mg compresse a rilascio prolungato: astuccio da 20 compresse divisibili in blister PVC; PVC/PCTFE, PVC/PE/PVDC.

ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile: astuccio da 5 fiale di vetro di tipo I ambrato.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

Apertura delle fiale a rottura predeterminata: prendere la fiala con il punto colorato rivolto verso l'alto e romperla con un movimento secco.

18 Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

19 Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite – 50 compresse AIC n. 021643022

ANAFRANIL 25 mg compresse rivestite – 20 compresse AIC n. 021643010

ANAFRANIL 75 mg compresse a rilascio prolungato – 20 compresse: AIC n. 021643046

ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile – 5 fiale AIC n. 021643034

9. Data di prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione

ANAFRANIL 10 mg compresse rivestite

Prima autorizzazione: 15.07.1972 Rinnovo: 01.06.2010

ANAFRANIL 25 mg compresse rivestite

Prima autorizzazione: 09.03.1970 Rinnovo: 01.06.2010

ANAFRANIL 75 mg compresse a rilascio prolungato

Prima autorizzazione: 09.03.1991 Rinnovo: 01.06.2010

ANAFRANIL 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

Prima autorizzazione: 09.03.1970 Rinnovo: 01.06.2010

10. Data di revisione del testo

Agosto 2017

ST 111