KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ANAFRANİL 10 mg kaplı tablet

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Klomipramin hidroklorür: 10 mg

Yardımcı maddeler :
Laktoz monohidrat: 33.25 mg
Sukroz: 28.230 mg

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1

3-FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet.
Açık sarı, bikonveks şeklinde şeker kaplı tabletler

4-KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkinler:
Etiyolojisi ve semptomları değişik depresif durumların tedavisi, obsesif-kompülsif sendromlar, fobiler ve panik ataklar, narkolepsiye eşlik eden katapleksi, kronik ağrılı durumlar.

Çocuklar ve ergenler (10-17 yaş arası) :
Obsesif kompulsif sendromlar

Çocuklarda ve ergenlerde ANAFRANİL'in değişik etiyolojilere ve semptomatolojilere sahip depresif durumların, fobilerin ve panik ataklarının, narkolepsiye eşlik eden katapleksinin ve ağrılı, kronik durumların tedavisindeki etkililik ve güvenliliği konusunda yeterli kanıtlar mevcut değildir. Bu nedenle ANAFRANİL'in çocuklarda ve ergenlerde söz konusu endikasyonlarda kullanılması önerilmemektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

İlacın dozu ve uygulama şekli bireysel olarak saptanmalı ve hastanın koşullarına adapte edilmelidir. Özellikle orta yaş grubundaki insanlardan daha duyarlı olan yaşlıların veya gençlerin ANAFRANİL ile tedavisinde, optimal etki sağlayabilecek olası en düşük doz kullanılmalı ve doz artırımı dikkatle yapılmalıdır.
ANAFRANİL ile tedaviye başlanmadan önce, hipokalemi tedavi edilmelidir .
QTc uzamasına ve serotonerjik toksisiteye karşı bir ihtiyat önlemi olarak, önerilen ANAFRANİL dozlarının önerildiği şekilde kullanılması ve ANAFRANİL ile birlikte QT

www.ilac101.com

aralığını uzatan veya diğer serotonerjik ilaçlar kullanılıyorsa, doz artışlarını ihtiyatla gerçekleştirilmesi önerilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanır:

Depresyon, obsesif-kompulsif sendrom ve fobiler:
Tedaviye günde iki ya da üç kez 25 mg'lık kaplı tablet ya da günde bir kez (tercihen akşamları) 75 mg'lık uzatılmış salımlı tablet ile başlanır. Tedavinin ilk haftasında günlük doz kademeli olarak örneğin bir kaç günde bir 25 mg artırılarak (tedavinin nasıl tolere edildiğine bağlı olarak) 25 mg'lık 4-6 tablete ya da 75 mg uzatılmış salımlı iki tablete kadar çıkarılabilir. Ağır vakalarda bu doz günde maksimum 250 mg'a kadar artırılabilir. Belirli bir düzelme sağlandığında, günlük doz 2-4 adet 25 mg'lık kaplı tablet ya da günde bir kez 75 mg'lık uzatılmış salımlı tablet olacak şekilde idame dozuna ayarlanır.

Panik ataklar, agorafobi :
Günde 10 mg'lık 1 kaplı tablet ile tedavi başlatılır. Tedavinin tolere edilmesine bağlı olarak, doz istenilen cevap elde edilinceye kadar artırılır. Gereken günlük doz hastadan hastaya oldukça fazla oranda değişir ve bu 25-100 mg arasındadır. Gerekirse doz 150 mg'a kadar çıkarılabilir. Tedavinin 6 aydan önce kesilmemesi ve bu esnada idame dozunun yavaşça azaltılması önerilir.

Narkolepsiye eşlik eden katalepsi :
Günlük doz 10-75 mg olarak uygulanır.
Tedaviye günde 10 mg ANAFRANİL dozu ile başlanması ve tatminkar bir sonuç alınana kadar kademeli olarak artırılması önerilmektedir. İdeal doza ulaştıktan sonra 24 saat içinde katalepsinin kontrolü sağlanır. Gerekli görülürse tedavi günde en fazla 75 mg doz ile birleştirilir.

Kronik ağrılı durumlar :
Doz, hastanın aynı zamanda analjezik kullanabileceği (ve analjezik kullanımını azaltma olasılığı) göz önüne alınarak hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır (günlük 10-150 mg).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
ANAFRANİL'in karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımları sırasında dikkatli olmak gerekir.

Ayrıca karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda, karaciğer enzim düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Pediyatrik popülasyon: 10 yaşın altındaki çocuklarda bu ilacın kullanımına dair hiçbir deneyim yoktur.

www.ilac101.com

Çocuklar ve ergenlik çağındakiler
Obsesif-kompülsif sendrom:
Günlük başlangıç dozu 25 mg'dır ve ilk iki hafta boyunca tolere edildiği taktirde kademeli olarak (bölünmüş dozlarda da verilebilir) hangisi daha düşük dozda ise günde maksimum 3mg/kg'a ya da 100 mg'a kadar artırılmalıdır. Daha sonraki haftalarda doz kademeli olarak hangisi daha düşük dozda ise günde maksimum 3mg/kg'a ya da 200 mg'a kadar artırılabilir.

Geriyatrik popülasyon:
Tedaviye günde 1 adet 10 mg'lık tablet ile başlanır. Doz yaklaşık 10 gün içinde günde 30-50 mg'lık optimum düzeye erişinceye kadar kademeli olarak artırılır ve tedavinin sonuna kadar bu düzeyde tutulur.

4.3 Kontrendikasyonlar
-Klomipramine ve preparat içindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık veya dibenzazepin grubu trisiklik antidepresanlara karşı çapraz duyarlılık var ise,
-Yakın bir zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü
-Kalp bloğu veya diğer kardiyak aritmiler
-Mani, şiddetli karaciğer hastalığı, dar açılı glokom, idrar tutukluğu
-ANAFRANİL bir MAO inhibitörü ile kombinasyon şeklinde veya MAO inhibitörü ile tedaviden önceki veya sonraki 3 hafta içinde verilmemelidir Ayrıca moklobemid gibi selektif, reversibl MAO-A inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerle yakınen izlenmesi gereklidir.
Çocuklarda ve adolesanlarda, ANAFRANİL'in değişik etiyolojilere ve semptomalojilere sahip depresif durumların, fobilerin ve panik ataklarının, narkolepsiye eşlik eden katapleksinin ve ağrılı, kronik durumların tedavisindeki etkinlik ve güvenliliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle çocuklarda ve adolesanlarda (0-17 yaşlar arası) bu endikasyonlarda ANAFRANİL kullanımı önerilmez.

İntihar riski:
Şiddetli depresyonun karakteristik bir özelliği olan intihar riski, önemli ölçüde remisyon elde edilinceye kadar devam edebilir. Depresif bozukluğu olan gerek erişkin gerekse pediatrik hastalarda, antidepresif ilaç kullansınlar ya da kullanmasınlar, depresyon ağırlaşabilir ve/veya intihar düşünce ve davranışları ya da diğer psikiyatrik semptomlar gelişebilir. Antidepresanlar, depresif ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklarda ve ergenlerde yapılan kısa süreli çalışmalarda intihar düşünce ve davranışlarını artırmıştır.
Hangi endikasyonla olursa olsun ANAFRANİL tedavisi altında bulunan bütün hastalar özellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde veya doz değişikliği yapıldığı sıralarda olmak üzere, klinik tablonun ağırlaşması, intihar düşünce ve davranışları ve diğer psikiyatrik semptomlar bakımından yakından gözlemlenmelidir.
Bu hastalarda özellikle de söz konusu değişikliklerin şiddetli olduğu, birdenbire başladığı veya hastayı doktora getiren semptomların bir bölümü olmadığı vakalarda tedavi rejiminde değişiklik yapılması ve bu arada ilacın kullanımına son verilmesi düşünülmelidir.

www.ilac101.com

Psikiyatrik ya da daha başka (nonpsikiyatrik) endikasyonlar nedeniyle antidepresanlarla tedavi edilmekte olan gerek erişkin, gerekse pediatrik hastaların aileleri ve hastanın bakımını üstlenen kişiler, diğer psikiyatrik semptomların, ayrıca intihar düşünce ve davranışlarının ortaya çıkması bakımından dikkatli olmaları ve bu gibi semptomları hemen doktora bildirmeleri konularında uyarılmalıdır.
ANAFRANİL reçeteleri, doz aşımı riskinin azaltılabilmesi için hastanın iyi bir şekilde tedavi edilmesini sağlayacak en düşük miktarda tablet ya da kapsül içerecek şekilde kaleme alınmalıdır. Doz aşımında ANAFRANİL'e eşlik eden mortalitenin, diğer trisiklik antidepresanlara kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir.

Çocuklar ve ergenlerde kullanımı (10-17 yaş):
ANAFRANİL, depresyon durumları, fobiler, çocuklar ve ergenlerdeki narkolepsiye eşlik eden katalepsi durumlarında 18 yaş altında kullanılmamalıdır.
Antidepresanlarla tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde yapılan klinik çalışmalarda intihara eğilim davranışları (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (çoğunlukla saldırganlık, zıtlaşma ve sinirlilik) riskinde plasebo ile tedavi edilenler ile karşılaştırıldığında artış görülmektedir. Eğer klinik bir gereksinim varsa, her şeye rağmen tedavi kararı alınmışsa hasta intihar semptomlarının belirmesi hususunda dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir. Ayrıca çocuk ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma ve idrak gelişimi ile ilgili uzun dönem güvenlik verileri bulunmamaktadır.
Psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan endikasyonlar için antidepresanlar ile tedavi edilen pediyatrik ve yetişkin hastaların aileleri ve yakınları intihar eğilimi olduğu kadar diğer psikiyatrik semptomlara karşı da hastaları gözlemlemek için tetikte olmalı ve bu belirtileri derhal sağlık çalışanlarına rapor etmelidir.
ANAFRANİL doz aşımı riskini azaltmak için düşük miktarlarda verilmelidir.
Hastada değişiklikler ciddi ise, belirtiler çok sert ise tedavinin bırakılması da dahil olmak üzere tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir.

Diğer psikiyatrik etkiler:
Panik bozuklukları olan pek çok hastada ANAFRANİL ile tedavinin başlangıcında çok daha şiddetli anksiyete görülmüştür. Anksiyetedeki bu paradoksal artış en çok tedavinin ilk birkaç günü içinde görülür ve genellikle 2 hafta içinde kaybolur.
Trisiklik antidepresan alan şizofrenik hastalarda bazen psikoz aktivasyonu gözlenmiştir.
Trisiklik bir antidepresan ile tedavi edilen,tekrarlayan ruhsal bozuklukları olan hastalarda depresif faz esnasında hipomanik veya manik nöbetler de bildirilmiştir. Bu tip durumlarda ANAFRANİL dozunun azaltılması veya ANAFRANİL'in kesilmesi ve antipsikotik bir ilacın verilmesi gerekebilir. Bu nöbetler atlatıldıktan sonra, gerekirse ANAFRANİL'in düşük dozu ile tedavi yeniden başlatılabilir.
Eğilimli ve yaşlı hastalarda, trisiklik antidepresanlar özellikle geceleri farmakojenik (deliryum) psikozlara neden olabilirler. Bunlar tedavinin kesilmesinden sonraki birkaç gün içinde kaybolurlar.
Tedavinin ilk 2-4 haftasında depresyonda iyileşme görülmeyebilir, bu süre içinde hastalar yakın bir şekilde gözlemlenmelidir.
Yaşlı hastalar ajitasyon, konfüzyon ve postural hipotansiyon gibi yan etkilere özellikle hassasdır.

Kardiyak ve vasküler bozukluklar:
ANAFRANİL kardiyovasküler bozuklukları, özellikle kardiyovasküler yetmezliği, iletim bozuklukları (örn. Atriyoventriküler blok 1.-3 derece) veya aritmileri olan hastalara özel bir

www.ilac101.com

dikkatle verilmelidir. Bu tip hastalarda ve ayrıca yaşlı hastalarda kalp fonksiyonunun izlenmesi ve EKG gereklidir.
Klomipraminin seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) veya seratonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile birlikte tedavisi durumunda oluşan supra-terapötik plazma konsantrasyonlarında ya da supra-terapötik dozlarda QTc uzaması riski ve Torsades de Pointes olabilmektedir. Bu nedenle, klomipraminin vücutta birikmesine yol açabilecek ilaçlar, ANAFRANİL ile birlikte kullanılmamalıdır. Bunun gibi QTc aralığının uzamasına yol açabilecek ilaçlar da, ANAFRANİL ile birlikte verilmemelidir. Hipokaleminin QTc uzaması ve Torsade de Pointes in bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle ANAFRANİL ile tedaviye başlanmadan önce hipokalemi tedavi edilmelidir.
Uzun QT sendromu/Torsade de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsade de Pointes oluşma riskini artırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.
Postüral hipotansiyonu veya düzensiz kan dolaşımı olan hastalarda kan basıncında düşme görülebileceğinden ANAFRANİL ile tedaviye başlamadan önce hastanın kan basıncının kontrol edilmesi önerilir.

Seratonin sendromu:
Serotonerjik toksisite riski nedeniyle, önerilen dozlara harfiyen uyulması önerilir. Hiperpireksi, miyoklonus, ajitasyon, konvülsiyonlar; deliryum ve koma gibi semptomlarla seyreden serotonin sendromu; klomipraminin SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar veya lityum gibi, serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanılması sırasında gelişebilir. Fluoksetin ile tedavinin öncesinde ve sonrasında ilaçtan arınma periyodunun 2 ile 3 hafta olması önerilir.

Konvülsiyonlar:
Trisiklik antidepresanların konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bilinmektedir ve ANAFRANİL bu nedenle, epilepsili hastalarda ve örn. etiyolojisi değişik beyin hasarında, nöroleptiklerle birlikte kullanımda, alkol veya antikonvülsif özellikteki ilaçların (örn. benzodiazepinler) yoksunluğu gibi hazırlayıcı faktörler olan hastalarda büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Nöbetlerin oluşumu doza bağlıdır. Bu nedenle, tavsiye edilen toplam günlük ANAFRANİL dozu aşılmamalıdır.
Benzer trisiklik antidepresanlarda olduğu gibi, elektrokonvülsif tedavi ile birlikte ANAFRANİL sadece dikkatli bir gözlem altında verilmelidir.

Antikolinerjik etkiler:
Antikolinerjik özelliklerinden dolayı ANAFRANİL artmış intraoküler basıncı, dar açılı glokomu veya idrar tutukluğu (örn. prostat hastalıkları) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
Trisiklik antidepresanlar antikolinerjik özellikleri nedeniyle, gözyaşında azalma ve mükoid salgılarda birikme yapacağından kontakt lens kullanan hastalarda korneal epitelin zedelenmesine sebep olabilir.

Özel hasta grupları:
Şiddetli karaciğer hastalığı ve adrenal medulla tümörleri (örn feokromositoma, nöroblastoma) olan hastalarda trisiklik antidepresanlar verildiğinde, hipertansif krizleri provoke edebileceğinden dikkat edilmelidir.
Hipertiroidizmli veya tiroid preparatları kullanan hastalarda, kardiyak toksisite olasılığından dolayı dikkatli olunmalıdır.

www.ilac101.com

ANAFRANİL ile uzun süreli tedavide kardiyak ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.Karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olan hastalarda, karaciğer enzim düzeylerinin ve renal fonksiyonların periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir.
Kronik kabızlığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Trisiklik antidepresanlar, özellikle yaşlılarda ve yatalak hastalarda paralitik ileusa sebep olabilirler.
Trisiklik antidepresanlarla uzun süreli tedavide diş çürümelerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle uzun süreli tedavi esnasında düzenli olarak diş muayeneleri yaptırılması tavsiye edilir.
Yaşlı hastalarda trisiklik antidepresanlar özellikle geceleri farmakojenik piskozları alevlendirirler. İlacı bıraktıktan sonra birkaç gün içinde bu belirtiler yok olur.
Yaşlı hastalarda kardiyak fonksiyonun gözlemlenmesi ve EKG tavsiye edilir.

Beyaz kan hücresi sayımı:
Akyuvar sayısında değişiklikler ANAFRANİL ile tedavide ancak nadiren görülmüş olmasına rağmen periyodik kan sayımları ve ateş, boğaz ağrısı gibi belirtilerin izlenmesi, özellikle tedavinin ilk birkaç ayı esnasında ve uzun süreli tedavi sırasında gerekmektedir.

Anestezi:
Genel veya lokal anesteziden önce anesteziste hastanın ANAFRANİL aldığı söylenmelidir.
(Bkz "İlaç Etkileşimleri ve diğer Etkileşimler")

Tedaviye son verilmesi:
Olası advers reaksiyonlar nedeniyle, ANAFRANİL tedavisine birdenbire son verilmemelidir. Tedaviye son verilmesi kararlaştırılmışsa klomipramin dozu mümkün olduğunca uygun bir şekilde kademeli olarak azaltılmalı; ancak ani bırakmanın bazı semptomlara yol açabileceği dikkate alınmalıdır.

Laktoz ve sukroz:
Üzeri kaplanmış ANAFRANİL tabletleri laktoz ve sukroz içerir. Galaktoz intoleransı, fruktoz intoleransı, şiddetli laktaz eksikliği, sukraz-izomaltaz yetersizliği veya glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi ender görülen kalıtsal sorunları olan hastalara üzeri kaplanmış ANAFRANİL tabletleri verilmemelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendikasyon ile sonuçlanan etkileşimler
MAO inhibitörleri:
MAO inhibitörleriyle tedavinin kesilmesinden sonra en az 3 hafta ANAFRANİL verilmez (hipertansif kriz, hiperpireksi, kas kasılması, ajitasyon, nöbetler, deliryum ve koma gibi şiddetli belirtilerin riski vardır). ANAFRANİL ile tedaviden sonra MAO inhibitörü uygulanacağı zaman da aynı önlem alınmalıdır. Her iki durumda da ANAFRANİL veya MAO inhibitörü başlangıçta az miktarda, kademeli olarak artan dozlarda verilmeli ve etkileri takip edilmelidir
Moklobemid gibi bir reversibl MAO-A inhibitörü verilmesinden sonraki 24 saatte ANAFRANİL çok düşük dozda verilebilir, fakat ANAFRANİL'den sonra bir MAO-A inhibitörü verilecekse 3 haftalık ilaçtan temizleme dönemi uygulanmalıdır.

Birlikte kullanımın tavsiye edilmediği etkileşimler

Diüretikler:
Diüretikler, hipokalemiye yol açarak QTc uzaması ve Torsade de Pointes riskini artırabilir. Bu nedenle hipokalemi, ANAFRANİL tedavisine başlanmadan önce tedavi edilmelidir.

Kinidin:
Kinidin tipi antiaritmik ajanlar trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI):
Fluoksetin, paroksetin veya sertralin gibi CYP2D6 inhibitörü olan selektif serotonin geri-alım inhibitörleri ve fluvoksamin gibi CYP1A2 ve CYP2C19 inhibitörü olan selektif serotonin geri-alım inhibitörleri de klomipraminin plazma konsantrasyonlarını ve buna bağlı advers etkileri artırabilir. ANAFRANİL'in fluvoksaminle birlikte kullanılması, klomipraminin kararlı plazma düzeylerini yaklaşık 4 kat, N-desmetilklomipraminin kararlı plazma düzeylerini ise yaklaşık 2 kat artırmaktadır. Ayrıca SSRI'lar ile birlikte tedavi serotonerjik sistem üzerinde aditif etki yaratabilir.

Serotonerjik ajanlar:
Klomipraminin, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenerjik geri-alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar veya lityum gibi serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanılması Serotonin Sendromu ile sonuçlanabilir.
Fluoksetin tedavisinden önce veya sonra ANAFRANİL kullanılacağı zaman, arada 2-3 haftalık bir ilaçtan arınma döneminin bırakılması önerilir.

ANAFRANİL'in artan etkisiyle sonuçlanan etkileşimler

Oral antifungal, terbinafin:
Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan terbinafinin ANAFRANİL ile birlikte kullanımı klomipramin ve N-dimetile metabolitlerinin yükselmesine ve birikimine neden olabilir. Bu sebepten ANAFRANİL'in terbinafin ile birlikte kullanılması gereken durumlarda doz ayarlanmalıdır.
Simetidin:
Histamin 2 reseptör antagonisti simetidin (CYP2D6 ve CYP3A4 dahil birçok P450 izoformunun inhibitörü) ile birlikte verilmeleri, trisiklik antidepresanların plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabildiğinden, söz konusu antidepresanların dozajının azaltılmasını gerektirir.

Oral kontraseptifler:
Kronik olarak kullanılan doğum kontrol haplarıyla (günde 15 veya 30 mikrogram etinil estradiol) ANAFRANİL (günde 25 mg) arasında etkileşim belgelenmemiştir. Estrojenler, klomipramin biyotransformasyonunda başlıca rolü oynayan CYP2D6'nın bilinen inhibitörlerinden olmadıklarından, arada etkileşim olmaması beklenir. Yüksek doz (günde 50 mikrogram) estrojenlerle trisiklik bir antidepresan olan imipraminin birlikte kullanılması, az sayıda vakada yan etkileri ve terapötik cevabı artırmıştır ama bu etkileşimin, klomipraminin ve düşük doz estrojenlerin birlikte kullanılmasıyla olan ilişkisi açık değildir. Yüksek doz (günde 50 mikrogram) estrojenlerle birlikte kullanılan trisiklik antidepresanlara alınan terapötik cevabın izlenmesi ve gereğinde dozun ayarlanması önerilir.

Antipsikotikler:
Trisiklik antidepresanların fenotiyazinler gibi antipsikotiklerle birlikte kullanılması trisiklik antidepresanların plazma düzeylerini yükseltebilir, konvülsiyon eşiğini düşürebilir ve

www.ilac101.com

konvülsiyonlara yol açabilir. Tiyoridazinle kombinasyon, şiddetli kalp aritmileriyle sonuçlanabilir.

Metilfenidat:
Metilfenidat (Ritalin), metabolizmalarının inhibisyonu üzerinden trisiklik antidepresan konsantrasyonlarını yükseltebilir ve trisiklik antidepresan dozunun azaltılmasına ihtiyaç doğurabilir.

Valproat:
Valproat ile klomipraminin birlikte verilmesi, klomipramin ve N-desmetilklomipramin serum seviyesinin yükselmesi ile sonuçlanan CYP2C ve/veya UGT enzimlerinin inhibisyonuna sebep olur.

Greyfurt, greyfurt suyu veya yaban mersini suyu:
ANAFRANİL'in greyfurt, greyfurt suyu veya yaban mersini suyu ile birlikte kullanılması klomipraminin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir.

ANAFRANİL'in azalan etkisiyle sonuçlanan etkileşimler

Rifampisin:
Rifampisin (CYP3A, CYP2C indükleyicisi), klomipramin konsantrasyonlarını azaltırken CYP3A4, CYP2C19 gibi sitokrom P450 enzimlerinin indükleyicisi olduğu bilinen ilaçların birlikte verilmesi, ANAFRANİL'in metabolizmasını hızlandırabilir ve etkililiğini azaltabilir.

Antikonvülsanlar:
Barbitüratlar, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi antikonvülsanlar (CYP3A, CYP2C indükleyicisi) klomipramin konsantrasyonlarını azaltırken CYP3A4, CYP2C19 gibi sitokrom P450 enzimlerinin indükleyicisi olduğu bilinen ilaçların birlikte verilmesi, ANAFRANİL'in metabolizmasını hızlandırabilir ve etkililiğini azaltabilir.

Sigara:
Bilinen CYP1A2 indükleyiciler örneğin nikotin/sigara dumanındaki komponentler trisiklik ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltır. Klomipraminin sigara içen hastalardaki kararlı plazma düzeyleri sigara içmeyenlere kıyasla yaklaşık 2 kat azalmıştır. (N-desmetilklomipramin konsantrasyonunda değişiklik yoktur.)

Kolestipol ve kolestiramin:
Kolestramin veya kolestipol gibi iyon değişimi resinleri ile birlikte kullanılması klomipraminin plazma seviyelerini düşürür. Klomipraminin resin kullanımından 2 saat önce veya 4-6 saat sonra verilmesi önerilir.

St. John's wort:
Tedavi sırasında ANAFRANİL ile birlikte St. John's wort kullanılması klomipraminin plazma konsantrasyonunu düşürür.

Diğer ilaçlara tesir eden etkileşimler

Antikolinerjik ajanlar:

Trisiklik antidepresanlar; fenotiyazin, antiparkinson ajanlar, antihistaminikler, atropin, biperiden gibi ilaçların göz, merkezi sinir sistemi, bağırsak ve mesane üzerine olan etkilerini artırabilirler.

Antiadrenerjik ajanlar:
ANAFRANİL, guanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin ve alfa-metildopanın antihipertansif etkilerini azaltır veya ortadan kaldırır. Bu nedenle hipertansiyonlu hastalarda, ANAFRANİL ile kombine ilaç kullanımında, farklı tipte antihipertansifler (örn: diüretikler, vazodilatörler veya beta blokerler) verilmelidir.

Merkezi sinir sistemi depresanları:
Trisiklik antidepresanlar alkol ve diğer santral depresan maddelerin (barbitüratlar, benzodiyazepinler veya genel aneztezikler) etkilerini güçlendirir.

Sempatomimetik ilaçlar:
ANAFRANİL, adrenalin, noradrenalin, isoprenalin, efedrin, fenilpropanolamin ve fenilefrinin (lokal anestetikler ve genel anestezikler ve nazal dekonjestanlarda bulunan) kardiyovasküler etkilerini artırabilir.

Antikoagülanlar:
Trisiklik antidepresanlar karaciğer vasıtasıyla metabolizmalarını inhibe ederek kumarin ilaçların antikoagülan etkilerinin arttırabilir. Bu antikoagülan ilaç sınıfının üyeleri trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığı zaman, plazma protrombin düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Klomipramin plazma seviyelerini veya kendilerinin QTc aralığını uzatan ilaçlar:
ANAFRANİL Uzun QTc sendromuna neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsade de Pointes oluşma riskini artırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Örneğin bazı antiaritmikler sınıf 1A (kinidin,disopiramid ve prokainamid), sınıf III (amiodaron ve sotalol), trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), bazı tetrasiklik antidepresanlar (maprotilin), bazı antipsikotik tedaviler (fenotiyazinler ve pimozid), bazı antihistaminikler (terfenadin), lityum, kinin ve pentamidin.
Eğer ANAFRANİL artan klomipiramin plazma seviyelerine neden olan ilaçlarla birlikte kullanılırsa QTc uzaması ve Torsade de Pointes riski artar.ANAFRANİL sitokrom P450 2D6 ile metabolize olur ve bu nedenle ANAFRANİL'in plazma konsantrasyonu P450 izoform inhibitörü ve/veya substratları ile artar. Bu nedenle bu ilaçlar ile birlikte kullanımı önerilmez.
P450 2D6 sitokrom inhibitörü ve/veya substratları olan ilaçlar şöyledir : Antiaritmikler, SSRI lar da dahil olmak üzere bazı antidepresanlar, trisiklik antidepresanlar ve moklobemid ; bazı antipsikotikler ; beta blokörler ; proteaz inhibitörleri, opiatlar, ekstasi, simetidin ve terbinafin.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi : C

ANAFRANİL'in gebelerde kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)
ANAFRANİL'in hamilelikte ve kontraseptif kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir.

Kronik oral kontraseptif (15 veya 30 mikrogram/gün etinil östradiol) kullanımı ve ANAFRANİL (25 mg/gün) arasında herhangi bir etkileşim belgelenmemiştir.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yeterli değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
Gebelik döneminde ANAFRANİL kulanımı ile ilgili fetusa zarar verebilecek veya konjenital malformasyona sebep olabilecek belirtiler ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.
Doğuma kadar trisiklik antidepresan kullanan kadınların bebeklerinde, doğumdan sonra ilk saatlerde veya günlerde dispne, letarji, kolik, irritabilite, hipotansiyon veya hipertansiyon, tremor veya spazm gibi ilacın kesilmesine bağlı belirtiler görülmüştür.

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi
Klomipramin anne sütüne geçtiğinden, ANAFRANİL yavaş yavaş bırakılmalı veya hasta emziriyorsa bebek sütten kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klomipramin hidroklorürün fertilite ve genel üreme yeteneği üzerinde belirgin bir etkisinin olduğu görünmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
ANAFRANİL kullanan hastalar bulanık görme, sersemlik ve diğer merkezi sinir sistemi ile uyku hali, dikkatte bozukluk, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, depresyon artması, deliryum gibi psikiyatrik belirtilerinin oluşma olasılığına karşı uyarılmalıdırlar. Bu durumda hastalar araba sürmemeli, alet kullanmamalı veya atik davranmalarını gerektiren şeyler yapmamalıdırlar.
Ayrıca alkol veya diğer ilaçlar bu etkileri artırabileceğinden hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçicidir, ilaca devam edildiğinde veya dozun azaltılması ile geçer. Bu yan etkiler her zaman plazma ilaç düzeyleri veya doz ile ilişkili değildir. Yan etkileri, yorgunluk, uyku bozuklukları, ajitasyon, anksiyete, kabızlık, ağız kuruluğu gibi depresyon belirtilerinden ayırt etmek sıklıkla zor olmaktadır.

Eğer şiddetli nörolojik veya psikiyatrik reaksiyonlar görülürse ANAFRANİL kesilmelidir.

Yaşlı hastalar özellikle antikolinerjik, nörolojik, psikiyatrik veya kardiyovasküler etkilere karşı duyarlıdırlar. Bu hastalarda ilaçların metabolizasyonu ve eliminasyonu azalmış olabilir, terapötik dozlarda verildiğinde, yükselmiş plazma konsantrasyonu riski görülebilir.

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etki görülme oranları şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın: (≥ 1/10); yaygın: (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan: (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek: (≥ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek: (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Plasebo insidansları dikkate alınmamıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Lökopeni, agranülositoz, trombositopeni, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Anaflaktik ve hipotansiyon da dahil olmak üzere anaflaktoid reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar
Çok seyrek*:* AAHS (anormal antidiüretik hormon salgılanma sendromu).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah artışı
Yaygın: İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar
Çok yaygın: Huzursuzluk
Yaygın: Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar (özellikle yaşlı hastalar ve Parkinson hastaları), anksiyete, ajitasyon, uyku bozukluğu, mani, hipomani, agresyon, kişilik kaybı, ağırlaşan depresyon, uykusuzluk, kabuslar, deliryum
Yaygın olmayan: Psikotik semptomların aktivasyonu
Bilinmiyor: İntihar düşüncesi ve eğilimi

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Sersemlik, tremor, baş ağrısı, miyoklonus, uyuklama hali
Yaygın: Konuşma bozukluğu, paresteziler, kas hipertonisi, tat duyusunda bozukluk, hafıza bozukluğu, dikkat bozukluğu
Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar, ataksi
Çok seyrek: Nöroleptik malignan sendromu
Bilinmiyor: Serotonin sendromu, ekstrapiramidal semptomlar (akatizi ve tardif diskinezi dahil)

Göz hastalıkları
Çok yaygın: Akomodasyon bozukluğu, bulanık görme
Yaygın: Midriyazis
Çok seyrek: Glokom

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Sinüs taşikardisi, çarpıntı, ortostatik hipotansiyon, kalp rahatsızlığı olmayan hastalarda klinik olarak önemi olmayan EKG değişiklikleri (T ve ST değişiklikleri gibi)
Yaygın olmayan: Aritmiler, kan basıncında artma
Çok seyrek*:* İletim bozuklukları (QRS kompleksinde genişleme, uzamış QT aralığı, PQ değişiklikleri, dal bloğu, özellikle hipokalemi hastalarında Torsade de Pointes.)

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme
Çok seyrek: Alerjik alveolit (eozinofiliyle birlikte olan ya da olmayan)

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık
Yaygın: Kusma, abdominal bozukluklar, diyare

Hepatobilier hastalıkları
Çok seyrek: Sarılık ile veya sarılık görülmeksizin hepatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Hiperhidroz
Yaygın: Alerjik dermatit (döküntü, ürtiker), fotosensitivite reaksiyonu, kaşıntı
Çok seyrek: Purpura

Kas, iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas zayıflığı
Bilinmiyor: Rabdomiyolizis (Nöroleptik malignan sendromu komplikasyonu olarak)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok yaygın:İdrar yapma bozukluğu
Yaygın: Üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok yaygın: Libido bozukluğu, sertleşme bozukluğu
Yaygın: Galaktore, meme büyümesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın:Yorgunluk
Çok seyrek: Ödem (lokal veya genel), kellik, hiperpireksi

Araştırmalar
Çok yaygın : Kilo artışı
Yaygın:Transaminazların artışı
Çok seyrek: Anormal elektroensefalogram
Bilinmiyor: Kan prolaktin artışı

İlacı bırakma semptomları
Bu gruptaki belirtiler tedavinin ani olarak kesilmesi veya dozun azaltılmasını takiben yaygın olarak ortaya çıkarlar: Bulantı kusma, karın ağrısı, diyare, uykusuzluk, baş ağrısı, sinirlilik ve anksiyete.(“Uyarılar /Önlemler” bölümüne bakınız)

İlacın sınıfının etkileri
50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, SSRI veya trisiklik antidepresan kullanan hastalarda kemik kırığı riskine artış gözlenmiştir. Bu riske yol açan mekanizma bilinmemektedir.
Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalar özellikle antikolinerjik, nörolojik, psikiyatrik veya kardiyovasküler etkilere hassastır. Bu hastaların ilaçları metabolize ve elimine etme kabiliyetleri düşük olduğu için tedavi dozlarında plazma konsantrasyonlarında artış riski olabilir.
Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
ANAFRANİL' in doz aşımına bağlı belirtiler ve semptomlar diğer trisiklik antidepresanlar için bildirilenlere benzerdir. Kardiyak anormallikler ve nörolojik bozukluklar ana komplikasyonlardır. Çocuklarda herhangi bir miktarın kazaen alımı, ciddi ve muhtemelen ölümcül olabilir.

Düşük salımlı ANAFRANİL doz aşımı ile seyrek de olsa farmakobezoar vakaları rapor edilmiştir. Farmakobezoar oluşumu ilacın sindirilmesinden ve mide yıkama ila aktive kömür ile tedaviden saatler sonra dahi ölüm dahil olmak üzere klomipraminin yavaş fakat devamlı salınımı ve absorbsiyonu ile oluşan doz aşımı vakalarına neden olmuştur. Mide yıkama yetersiz kaldığında endoskopi veya bazı hastalarda ameliyat ile farmakobezoarın yok edilmesi göz önüne alınmalıdır. Bu vakalar çok nadir olduğu için ideal tedavi için klinik veriler yetersizdir. Bu tip vakalarda farmakobezoarın büyüklüğü, yeri, hastanın semptomları ve durumu ilaç seviyeleri göz önünde tutulmalıdır.

Belirtiler ve semptomlar :
Semptomlar genellikle ilaç alındıktan sonra 4 saat içinde ortaya çıkar ve 24 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. Absorpsiyonun uzaması (antikolinerjik etki), uzun yarılanma ömrü ve ilacın enterohepatik siklusa girmesine bağlı olarak, hasta 4-6 güne kadar risk altında olabilir.

Aşağıdaki belirtiler ve semptomlar görülebilir :
Merkezi sinir sistemi : Uyuşukluk, bilinç kaybı, koma, ataksi, huzursuzluk, ajitasyon, abartılı refleksler, kas sertliği ve koreoatetoid hareketler, konvülsiyonlar, serotonin sendromu

Kardiyovasküler sistem : Hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, QTc uzaması ve Torsade de Pointes dahil aritmiler, iletim bozuklukları, şok, kalp yetmezliği, çok nadir durumlarda kalp durması.
Solunum depresyonu, siyanoz, kusma, ateş, midriyazis, terleme ve oligüri veya anüri de meydana gelebilir.

Tedavi :
ANAFRANİL'in spesifik antidotu yoktur ve esas itibariyle semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır. Aşırı dozda ANAFRANİL aldığından şüpheli durumlarda, özellikle çocuklar hastaneye yatırılmalı ve en az 72 saat sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

Eğer hastanın bilinci yerindeyse, mümkün olduğu kadar çabuk gastrik lavaj yapılmalı veya hasta kusturulmalıdır. Hasta kendinde değilse lavaja başlamadan önce balonlu endotrakeal tüp ile hava yolu emniyete alınır ve hasta kusturulmaz. Bu önlemlerin 12 saate kadar alınması

www.ilac101.com

tavsiye edilir veya ilacın antikolinerjik etkisi gastrik boşalma zamanını geciktirebileceğinden bu süre daha da uzayabilir. Aktif kömür verilmesi ilacın absorpsiyonunu azaltabilir.
Torsade de Pointes tedavisi
ANAFRANİL ile tedavi sırasında Torsade de Pointes oluşursa, tedavi kesilmeli ve hipoksi, elektrolit bozuklukları ve asit baz bozuklukları düzeltilmelidir. Israrlı Torsade de Pointes vakalarında iki defa 2g (20 ml, %10'luk) magnezyum sülfat ile 30-120 saniye, 5-15 dakika aralıklarla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Eğer başarılı olunmazsa alternatif olarak kalp atım hızı yükseltilerek aritmi yok edilebilir. Bu da atriyel ve ventriküler hız denetimi veya isoprenalin (isoproterenol) infüzyonu ile kalp atım hızının dakikada 90-110'a ulaşılması ile sağlanabilir. Antiaritmik ilaçlar veya QTc aralığını uzatan ilaçlar (amiodaron, kinidin) ile tedavi Torsade de Pointes tedavisine yarar sağlamadığı gibi daha da kötüleşmesine sebep olur.

Semptomların tedavisi, kalp fonksiyonunun, kan gazları ve elektrolitlerinin devamlı izlenmesi ve eğer gerekli ise antikonvülsif tedavi, suni solunum ve hayata döndürme gibi acil önlemler ile modern yoğun bakım metodlarına dayanmaktadır. Fizostigminin şiddetli bradikardi, asistol ve nöbetlere sebep olabileceği bildirildiğinden, ANAFRANİL'in aşırı dozajında kullanımı tavsiye edilmez. Hemodiyaliz veya peritonal diyaliz, klomipramin düşük plazma konsantrasyonları gösterdiğinden etkili değildir.

5- FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nonselektif monoamin geri alım inhibitörleri
ATC-Kodu: N06AA04

ANAFRANİL trisiklik bir antidepresan olup noradrenalin ve seçici serotonin geri alım inhibitörüdür. ANAFRANİL'in terapötik etkinliğinin sinaptik aralıkta serbestlenen noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) sinir hücreleri tarafından geri alınmasını inhibe etmesine dayandığına inanılmaktadır. Bunlar arasında 5-HT'nin geri alınmasını inhibe etmesi daha önemlidir.

ANAFRANİL ayrıca, alfa-1-adrenolitik, antikolinerjik, antihistaminik ve antiserotonerjik (5-HT-reseptör bloke edici) özellikleriyle geniş bir farmakolojik etki spektrumuna sahiptir.

ANAFRANİL özellikle psikomotor yetersizlik, depresif mizaç ve anksiyete gibi tipik özellikler dahil, tamamen depresif sendrom üzerine etki eder. Klinik cevap genellikle tedavinin 2-3. haftasından sonra başlar. ANAFRANİL aynı zamanda, antidepresan etkilerinden başka obsesif-kompülsif bozukluk üzerine spesifik etki gösterir. Somatik nedenlere bağlı veya nedeni somatik olmayan kronik ağrıda, ANAFRANİL serotonin ve noradrenalin nörotransmisyonunu kolaylaştırarak etki eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Klomipramin gastrointestinal kanaldan tamamen emilir. Değişmemiş klomipraminin sistemik biyoyararlanımı, desmetilklomipramine metabolize olduğu hepatik ilk geçiş metabolizması ile ~% 50 oranında azaltılır. Yemekle birlikte alındığında, klomipraminin biyoyararlanımı belirgin derecede etkilenmez. Sadece emilimin başlaması biraz gecikebilir ve bundan dolayı

www.ilac101.com

doruk konsantrasyona ulaşma süresi uzar. Emilen miktar yönünden kaplı tabletler, uzatılmış salımlı tabletlere biyoeşdeğerdir.

Sabit günlük dozlarda ANAFRANİL oral yolla alındığında klomipramin ve metabolitinin kararlı durum plazma konsantrasyonları hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir. Günde 3 kez alınan 25 mg'lık doz yada günde 1 kez alınan uzatılmış salımlı 75 mg'lık doz ile 20 ile 175 ng/mL arasında değişen kararlı durum plazma konsantrasyonları elde edilir.

Aktif metabolit desmetilklomipraminin kararlı durum plazma konsantrasyonları klomipramine benzer şekildedirler. Bununla birlikte, günde 75 mg dozda ANAFRANİL kullanıldığında metabolitin konsantrasyonu klomipramininkinden % 40-85 daha fazladır.

Dağılım:
Klomipramin % 97.6 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Sanal dağılım hacmi kg olarak vücut ağırlığı başına ~12-17 L'dir. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonunun ~% 2'sidir. Klomipramin plazmadakine benzer konsantrasyonlarda süte geçer.

Biyotransformasyon:
Klomipraminin aktif metaboliti olan desmetilklomipramini meydana getirmek üzere geçirdiği başlıca biyotransformasyon yolu demetilasyondur. Klomipramin ve desmetilklomipramin hidroksilasyon sonucu 8-hidroksi-klomipramine ve 8-hidroksi-desmetilklomipramine dönüşür. Bunların *in vivo* aktivitesi az bilinmektedir. Klomipramin ve desmetilklomipramin hidroksilasyonu debrisokine benzer genetik kontrol altındadır. Debrisokin zayıf metabolize edicilerde desmetilklomipramin yüksek konsantrasyonlarına sebep olabilir ve klomipramin konsantrasyonları daha az etkilenir.

Eliminasyon:
Klomipramin ortalama 21 saat (12-36 saat), desmetilklomipramin ise ortalama 36 saat olan yarılanma ömrü ile kandan elimine edilir. Tek doz klomipraminin ~2/3'ü suda çözünen konjugatları şeklinde idrarla, yaklaşık 1/3'ü feçesle atılır. Değişmemiş klomipramin ve desmetilklomipraminin idrarla atılan miktarı sırasıyla verilen dozun ~% 2'si ve % 0,5'idir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatrik:
Yaşlı hastalarda azalmış metabolik klirense bağlı olarak, herhangi bir dozda plazma klomipramin konsantrasyonları daha genç hastalardakinden daha yüksektir.
Karaciğer/böbrek yetmezliği:
Karaciğer ve böbrek yetmezliğinin klomipraminin farmakokinetiği üzerine olan etkileri belirlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tekrarlanan doz toksisitesi
Klomipramin hidroklorürün önerilen maksimum insan dozlarının 4 katı fazla dozlarda trisiklik bileşiklerle bağlantılı fosfolipidozise sekonder olarak fosfolipidozis ve testiküler değişiklikler gözlemlenmiştir.Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.
Üreme toksisitesi
Klomipramin hidroklorür fare ve sıçanlarda mg/kg olarak tahmini önerilen oral maksimum insan dozları olan 5 mg/kg'ın 5 ile 10 katı olan dozlarda artan embriyo ölümü ve büyüme

www.ilac101.com

gecikmesi ile sonuçlanan embriyotoksisite belirtileri göstermiş fakat tavşan çalışmalarında embriyotoksisite gözlemlenmemiştir.
Artan embriyo ölümüne karşı güvenlik limiti tahmini önerilen oral maksimum insan dozlarının 2,5 katına kadardır.
Sırasıyla 100,50 ve 60 mg/kg dozlarda fareler, sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik etkiler gözlemlenmemiştir.

Mutajenisite
Çeşitli *in vivo* ve *in vitro* mutajenisite testleri hazırlanmış ve klomipramin hidroklorür mutajenik aktivite göstermemiştir.

Karsinojenisite
Klomipramin hidroklorürün mg/kg olarak tahmini önerilen oral maksimum insan dozları olan 5 mg/kg'ın 16-20 katı dozlarda 104 hafta fare ve sıçanlara verilmesi sonucu karsinojenisite belirtileri gözlemlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Aerosil 200
Hidroksipropilmetil selüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Magnezyum stearat
Mısır nişastası

Kaplama maddeleri;
Hidroksipropilmetil selüloz
Kollidon VA 64
Talk
Titan dioksit

Avicel PH 101
Dispers sarı 15093 anstead
Polietilen glikol 8000
Povidon K30
Sukroz
Talk

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü
Raf ömrü 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
30 kaplı tablet içeren blister ambalajlarda (PVC/PVDC)

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Atık Yönetimi Yönetmeliği" hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Kullanım talimatları "4.2 Dozaj ve Uygulama Şekli" bölümünde detaylı olarak açıklanmıştır.

7. RUHSAT SAHİBİ
Teofarma İstanbul Tıbbi Maddeler Tic.Ltd. Şti.
Büyükdere cad. Cemal Sahir sok. Urfalı İş Merkezi No:10 Kat:1 Şişli İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
229/34

9.İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 01.02.2011
Ruhsat yenileme tarihi:01.02.2011

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ