

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ANAFRANIL 10 mg kaetud tabletid
ANAFRANIL 25 mg kaetud tabletid
ANAFRANIL SR 75 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kaetud tablett sisaldab 10 mg või 25 mg klomipramiinvesinikkloriidi.
Toimeainet prolungeeritult vabastav poolitatav SR tablett sisaldab 75 mg klomipramiinvesinikkloriidi.
INN. *Clomipraminum*

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

10 mg ja 25 mg kaetud tabletid: laktoosmonohüdraat, sahharoos.

75 mg pika toimega, poolitusjoonega SR tabletid: makrogoolglütserool hüdroksüstearaat (polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tabletid, toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon. Sundseisundid. Foobiad ja paanikahäired. Narkolepsiaga seotud katapleksia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist Anafranil'iga tuleb hüpokaleemia esinemisel seda ravida (vt 4.4).

Ravimi annused tuleb määrata individuaalselt vastavalt patsiendi seisundile. Eesmärgiks peaks olema optimaalse toime saavutamine võimalikult väikeste annustega. Annuseid suurendatakse ettevaatlikult. Ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida ravitoime ja taluvuse hindamiseks.

Pärast ravivastuse saavutamist tuleb haigushoo kordumise vältimiseks jätkata säilitusravi optimaalse annusega. Patsiendid, kellel on anamneesis korduv depressioon, vajavad pikemat säilitusravi. Säilitusravi kestus ja vajadus edasise ravi järele tuleb korrapäraselt läbi vaadata.

Ettevaatusabinõuna võimaliku QTc intervalli pikenemise või serotoniinergilise toksilisuse suhtes tuleks kinni pidada soovitatud annustest ning annuse suurendamise vajadusel tuleks olla ettevaatlik manustamisel koos mõne teise QTc intervalli pikenemist põhjustada võiva või serotoniinergilise ravimiga (vt. 4.4 ja 4.5).

Anafranil'i kasutamise järsult lõpetamist tuleb võimalike ärajätunähtude tõttu vältida. Seetõttu tuleb pärast pikaajalist korrapäraselt manustamist annust vähendada järk-järgult ja patsienti Anafranil'i kasutamise lõpetamisel tähelepanelikult jälgida.

Toimeainet vahetult vabastavate ravimvormide (kaetud tabletid ja kapslid) ning toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ekvivalentseid annuseid võib kasutada vaheldumisi.

Depressioon, sundseisundid, foobia.

Ravi alguses 50...75 mg/ööpäevas (25 mg 2...3 korda ööpäevas või 75 mg, SR tablett, üks kord ööpäevas, eelistatult õhtul). Ööpäevast annust võib suurendada järk-järgult sõltuvalt sellest, kuidas patsient ravimit talub, nt 25 mg kaupa iga paari päeva tagant kuni 100...150 mg esimesel ravinädalal. Rasketel juhtudel võib ööpäevast annust suurendada maksimaalselt 250 mg-ni. Patsiendi seisundi paranemisel tuleb üle minna säilitusannusele, s.o 50...100 mg.

Paanikahäire, agorafobia.

Algannus on 10 mg ööpäevas. Sõltuvalt ravimi talutavusest tuleb annust suurendada kuni soovitud ravitulemuse saavutamiseni. Ravimi vajalik ööpäevane annus on väga individuaalne, olles 25...100 mg. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada 150 mg-ni. Ravi peaks kestma vähemalt 6 kuud, selle aja jooksul tuleb säilitusannust järk-järgult vähendada.

Narkolepsiaga seotud katapleksia korral on ööpäevane annus 25...75 mg.

Eakad patsiendid.

Eakatel patsientidel tekib üldjuhul Anafranil'ile tugevam ravivastus kui keskmises vanuserühmas, mistõttu tuleb eakatel patsientidel Anafranil'i kasutada ja annuseid suurendada ettevaatlikult. Algannus on 10 mg ööpäevas. Umbes 10 päeva jooksul tuleb annust järk-järgult suurendada 30...50 mg-ni ööpäevas ja seda tuleb säilitada ravi lõpuni. SR tabletti võib poolitada, kuid ei tohi katki närida.

Lapsed ja noorukid

Noorukitel tekib üldjuhul Anafranil'ile tugevam ravivastus kui keskmise vanuserühma patsientidel, mistõttu ravimit ei ole soovitatav kasutada, välja arvatud sundseisundite raviks, ning ka sellel näidustusel tuleb noorukitel Anafranil'i kasutada ja annuseid suurendada ettevaatlikult. Algannus on 25 mg ööpäevas. Sõltuvalt ravimi talutavusest tuleb esimese kahe nädala jooksul annust järk-järgult suurendada kuni 3 mg/kg maksimaalselt 100 mg-ni ööpäevas. Vajadusel võib järgnevate nädalate jooksul annust järk-järgult suurendada kuni 3 mg/kg maksimaalselt 200 mg-ni ööpäevas.

Alla 5-aastased lapsed: puuduvad kogemused Anafranil'i kasutamiseks alla 5-aastastel lastel (vt 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidele tuleb Anafranil'i manustada ettevaatlikult (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidele tuleb Anafranili manustada ettevaatlikult (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Manustamisviisi valikul tuleb arvestada iga patsiendi seisundit. Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb tervelt alla neelata. Anafranil SR (toimeainet prolongeeritult vabastavad poolitatavad tabletid) tablette võib poolitada, mis võimaldab annust vastavalt patsiendi vajadustele kohandada, aga neid ei tohi närida.

Anafranili võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus klomipramiini või dibensasepiinide gruppi kuuluvate tritsükliliste antidepressantide suhtes. Samaaegne ravi MAO inhibiitoritega ning 14 päeva jooksul enne või pärast ravi MAO inhibiitoritega (vt 4.5). Samaaegne ravi selektiivsete pöördvalt A-tüüpi MAO-d inhibeerivate antidepressantidega, nt moklobemiid. Hiljutine müokardiinfarkt. Kaasasündinud QT-intervalli pikenemine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmned a esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurened a.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks klomipramiini kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esined a depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Kasutamine lastel ja alla 18aastastel noorukitel

Klomipramiini (nagu teisigi tritsüklilisi antidepressante) ei tohi kasutada depressiooni raviks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Depressiooni uuringud selles vanusegrupis ei ole näidanud tritsükliliste antidepressantide kasulikku toimet.

Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel, noorukitel ja alla 25-aastastel täiskasvanutel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsiidikäitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt agressiivsust, vastanduvat käitumist ja viha). Riski ei saa välistada klomipramiini kasutamisel.

Lisaks on tritsüklilised antidepressandid seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riskiga kõigis vanusegruppides.

Puudub ohutusalane teave ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

Hoiatused

Kuna tritsüklilised antidepressandid alandavad krambiläve, tuleb Anafranil'i kasutada väga ettevaatlikult epilepsiat põdevatel patsientidel ja teiste suurenenud krambivalmidusega seisundite korral, nt erineva etioloogiaga ajukahjustused, neuroleptikumide samaaegne kasutamine, alkoholist ja narkootikumidest võõrutamine ravimitega, millel on krambivastane toime (nt bensodiasepiinid). Krampide esinemissagedus sõltub annuse suurusest, seetõttu ei tohiks ületada soovitatud ööpäevast annust.

Ettevaatust Anafranil'i manustamisel kardiovaskulaarsete häiretega patsientidele, eriti neile, kellel on südamepuudulikkus, ülejuhtehäired (nt I kuni III astme atrioventrikulaarblokaad) või arütmiaid. Sellistel patsientidel tuleb jälgida kardiovaskulaarset funktsiooni ja EKG-d.

Klomipramiini puhul võib olla risk QTc piknemiseks või *Torsades de Pointes* tekkeks, eriti supra-terapeutilise annuse või –plasmakontsentratsiooni juures, mis võib esined a manustamisel koos selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) või selektiivsete serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI). Seega tuleks vältida nende ravimite kasutamist, mis võivad põhjustada klomipramiini kumulatsiooni või QTc piknemist (vt 4.5). Hüpokaleemia on QTc piknemise ja *Torsades de Pointes* riskifaktoriks. Seega tuleb enne Anafranil-ravi alustamist ravida hüpokaleemiat ning Anafranil'i kasutamisel koos SSRI, SNRI või diureetikumidega tuleb olla ettevaatlik (vt 4.5).

Antikoliinergilise toime tõttu tuleb Anafranil'i kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud suurenenud silmasisene rõhk, kitsa nurga glaukoom või uriinipeetus (nt prostata haigused).

Võimaliku serotoniinergilise toksilisuse tõttu tuleks kinni pidada soovitud annustest ning annuse suurendamise vajadusel tuleks olla ettevaatlik manustamisel koos mõne teise serotoniinergilise ravimiga. Serotoniini sündroom võib tekkida klomipramiini manustamisel koos serotoniinergiliste ravimitega nagu näiteks SSRI, SNRI, tritsüklilised antidepressandid või liitumiga ning selle tunnusteks on hüperpürexia, müokloonus, ärevus, krampid, deliirium ja kooma. Klomipramiini võib kasutada kaks kuni kolm nädalat enne või pärast fluoksetiin-ravi.

Ettevaatust tritsükliliste antidepressantide manustamisel raske maksahaigusega ja neerupealise säsi kasvajaga (nt feokromotsütoom, neuroblastoom) patsientidele hüpertensiivse kriisi tekke ohu tõttu.

Paljudel paanikahäirega patsientidel põhjustab Anafranil ravi algul ärevust. Selline paradoksaalne esialgne ärevuse suurenemine on kõige enam väljendunud ravi esimestel päevadel ja kaob tavaliselt kahe nädala jooksul.

Skisofreeniat põdevatel patsientidel on tritsüklilised antidepressandid mõnikord põhjustanud psühhoosi ägenemist.

Bipolaarsete afektiivsete häiretega patsientidel on tritsüklilised antidepressandid põhjustanud depressiivses faasis hüpomaaniat või maaniat. Sellistel juhtudel võib osutada vajalikuks Anafranil'i annuse vähendamine või ravi lõpetamine ja antipsühhootilise ravimi manustamine. Pärast selliste episoodide möödumist võib vajadusel alustada uuesti ravi Anafranil'i väikeste annustega.

Ettevaatusabinõud

Enne Anafranil-ravi alustamist on soovitatav kontrollida vererõhku, kuna posturaalse hüpotensiooniga või labiilse vereringega patsientidel võib ravi põhjustada vererõhu langust.

Ettevaatust Anafranil'i manustamisel hüpertüreoidismiga või samaaegselt kilpnäärmepreparaate saavatele patsientidele kardiaalsete kõrvaltoimete tekke riski tõttu.

Maksa- ja neeruhaigusega patsientidel on soovitatav perioodiliselt kontrollida maksaensüümide taset ja neerufunktsiooni.

Kuigi vaid üksikjuhtudel on teatatud leukotsüütide arvu vähenemisest Anafranil-ravi saavatel patsientidel, on soovitatav ravi ajal regulaarselt jälgida verepilti, samuti palaviku ja kurguvalu esinemist, seda eriti ravi esimeste kuude jooksul ja pikaajalise ravi korral.

Elektrokrampravi võib tritsüklilise antidepressantraviga samaaegselt teha ainult range järelvalve all. Raske depressiooniga kaasneb enesetapu risk ja see võib väheneda alles märgataval paranemisel. Ravi alguses on näidustatud samaaegne ravi bensodiasepiinidega või neuroleptikumidega (vt 4.4 ja 4.5). Anafranil'iga seostatakse vähem surmaga lõppenud üleannustamisjuhtumeid kui teiste tritsükliliste antidepressantidega.

Ettevaatust ravimi manustamisel kroonilise kõhukinnisusega patsientidele. Tritsüklilised antidepressandid võivad põhjustada paralüütilist iileust, eriti eakatel ja lamavatel patsientidel. Tritsüklilised antidepressandid võivad eriti öösiti eakatel esile kutsuda farmakogeneetilisi psühhoose (deliiriumi). Nähud kaovad paari päeva jooksul peale ravi katkestamist.

Eakatel patsientidel tuleb jälgida südamealutlust ja EKG-d.

Enne üld- või lokaalanesteesiat tuleb anestezioloogi informeerida, et patsient saab Anafranil'i (vt 4.5).

Pikaajaline ravi tritsükliliste antidepressantidega suurendab hambakaariese teket. Seetõttu on pikaajalise ravi korral soovitatav regulaarselt lasta hambaid kontrollida.

Tritsükliliste antidepressantide antikoliinergilise toime tõttu võib väheneda pisaravoolus ja tekkida lima kogunemine, mis võib kahjustada sarvkesta epiteeli kontaktläätši kandvatel patsientidel.

Võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleks hoiduda Anafranil-ravi järsust lõpetamisest (vt 4.8).

Anafranil kaetud tablett sisaldab laktoosmonohüdraati ja sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Anafranil SR toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab makrogoolglütserool-hüdroksüstearaati (polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli). Võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Adrenoblokaatorid

Kuna Anafranil võib vähendada või isegi kaotada klonidiini, guanetidiini, betanidiini, reserpiini ja metüüldopa antihüpertensiivse toime, tuleb vererõhu alandamise vajadusel kasutada teistsuguse toimemehhanismiga ravimeid (nt, vasodilataatoreid või beeta-adrenoblokaatoreid).

Antikoliinergilised ained

Tritsüklilised antidepressandid võivad suurendada antikoliinergiliste ainete (nt fenotiasiin, parkinsonismi ravimid, antihistamiinikumid, atropiin, biperideen) toimet silma, kesknärvisüsteemi, sooletrakti ja põiele.

Kesknärvisüsteemi pärssivad ained

Tritsüklilised antidepressandid võivad suurendada alkoholi ja teiste tsentraalse toimega ainete toimet, nt barbituraadid, bensodiasepiinid, üldanesteetikumid.

Diureetikumid

Diureetikumid võivad põhjustada hüpokaleemiat, mis suurendab QTc pikenemise ja *Torsades de Pointes* riski. Seega tuleks enne Anafranil-ravi alustamist hüpokaleemiat ravida (vt 4.2 ning 4.4).

MAO inhibiitorid

Anafranil-ravi ei või alustada enne kahe nädala möödumist MAO inhibiitorite kasutamisest. Vastasel juhul võivad ilmnedä tõsised koostoimed (hüpertensiivne kriis, hüperpürektsia ning serotiniini sündroomi sümptomid, nt müokloonus, krambid, deliirium, kooma). Sama kehtib ka MAO inhibiitorite kasutamise kohta pärast Anafranil-ravi. Mõlemal juhul tuleb ravi kummagi preparaadiga alustada ettevaatlikult ja annust tõsta järk-järgult kuni stabiilse seisundi saavutamiseni.

Mõningatel andmetel võib Anafranil'i võtta 24 tunni möödumisel pärast selektiivsete pöörduvalt A-tüüpi MAO-d inhibeerivate antidepressantide, nt moklobemiidi kasutamist, kuid pärast Anafranil-ravi võib MAO-A pöörduvaid inhibiitoreid kasutada kahe nädala möödumisel.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)

Anafranil'i kasutamine koos selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega võib suurendada serotoniinergilist toimet (vt serotoniinergilised ained).

Serotoniinergilised ained

Serotoniini sündroom võib tekkida klomipramiini manustamisel koos serotoniinergiliste ainetega nagu näiteks selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), selektiivsed serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI), tritsüklilised antidepressandid või liitium. Klomipramiini võib kasutada kaks kuni kolm nädalat enne või pärast fluoksetiin-ravi.

Adrenomimeetikumid

Anafranil võib potentseerida adrenomimeetikumide, nagu adrenaliin, noradrenaliin, isoprenaliin, efedriin ja fenüülefedriin (nt lokaalanesteetikumid) kardiovaskulaarseid toimeid.

Farmakokineetilised koostoimed

Anafranil (klomipramiin) eritub organismist peamiselt metaboliitidena. Peamiseks metabolismiteeks on demetüülimine, mille tulemusena tekib aktiivne metaboliit N-desmetüülklomipramiin. Sellele järgneb hüdroksüülimine ja hilisem nii N-desmetüülklomipramiini kui ka klomipramiini konjugeerimine. Demetüülimisel osalevad mitmed tsütokroom P450 ensüümid, peamiselt CYP3A4, CYP2C19 ja CYP1A2. Mõlema aktiivse komponendi eliminatsioon toimub hüdroksüülimise teel, mida katalüüsib CYP2D6.

Kasutamine koos CYP2D6 inhibiitoritega võib viia mõlema aktiivse komponendi kontsentratsiooni suurenemiseni kuni kolm korda debrisoквиini/sparteiini ekstensiivse metabolismi fenotüübiga patsientidel, muutes nad fenotüübiliselt aeglasteks metaboliseerijateks. Kasutamine koos CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitoritega suurendab klomipramiini kontsentratsiooni ning vähendab N-desmetüülklomipramiini oma, järelikult ei mõjuta see oluliselt üldist farmakoloogilist toimet.

- MAO inhibiitorite (moklobemiid) kasutamine koos klomipramiiniga on vastunäidustatud, kuna nad inhibeerivad *in vivo* CYP2D6.
- Antiarütmikumide (kinidiin, propafenoon) ei tohi kasutada koos tritsükliliste antidepressantidega CYP2D6 inhibeerimise tõttu.
- SSRI-d, mis inhibeerivad CYP2D6 (nt fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin) ning CYP1A2 ja CYP2C9 (nt fluvoksamiin), võivad suurendada klomipramiini kontsentratsiooni põhjustades kõrvaltoimete teket. Fluvoksamiini kasutamisel võib klomipramiini püsikontsentratsioon suurened 4 korda (N-desmetüülklomipramiini sisaldus väheneb 2 korda).
- Antipsühhootilise toimega ained (fenotiasiinid) võivad suurendada tritsükliliste antidepressantide kontsentratsiooni plasmas. Nende ainete koosmanustamine võib alandada krambiläve ja põhjustada krampe. Manustamine koos tiordasiiniga võib põhjustada tõsiseid südame arütmiaid.
- Suukaudne seenevastane ravim, terbinafiin on CYP2D6 tugev inhibiitor. Terbinafiini manustamine samaaegselt klomipramiiniga võib suurendada klomipramiini ja selle N-demetüleeritud metaboliidi kontsentratsiooni veres ja põhjustada selle kuhjumist organismis. Seetõttu võib olla vajalik Anafranil'i annuste kohandamine, kui seda kasutatakse koos terbinafiiniga.
- Kasutamisel koos H₂-retseptori antagonistiga (inhibeerib mitmeid P450 ensüüme, kaasa arvatud CYP2D6 ja CYP3A4) võib tritsüklilise antidepressandi kontsentratsioon suurened, seega tuleb viimase annust vähendada.
- Oraalsete kontratseptiivide (15 või 30 µg etinüülöstradiooli päevas) ja Anafranil'i (25 mg päevas) pikaajalises kasutamisel ei ole koostoimetest teatatud. Teadaolevalt ei inhibeeri östrogeenid klomipramiini kliirensi peamist ensüümi CYP2D6, ning seega pole koostoimeid tõenäolised. Siiski on üksikjuhtudel suurtes annustes östrogeeni (50 µg päevas) ja tritsüklilise antidepressandi imipramiini kooskasutamisel suurenenud kõrvaltoimete teke ning terapeutiline efekt, kuid pole teada, kas see kehtib ka klomipramiini ja väiksemates annustes östrogeeni puhul. Suurtes annustes östrogeenide (50 µg päevas) ning tritsükliliste antidepressantide kooskasutamisel tuleb jälgida tritsüklilise antidepressantravi vastust ning vajadusel kohaldada annuseid.
- Metüülfenidaat (Ritalin) võib samuti suurendada tritsüklilise antidepressandi kontsentratsiooni inhibeerides selle metabolismi, seega tuleb tritsüklilise antidepressandi annust vähendada. Valproaadi samaaegne kasutamine klomipramiiniga võib inhibeerida CYP2C ja/või UGT ensüümide toimet, mis põhjustab klomipramiini ja desmetüülklomipramiini seerumitaseme suurenemist.
- Greip, greibi- või jõhvikamahl. Anafranili samaaegne manustamine greibi, greibi- või jõhvikamahlaga võib suurendada klomipramiini plasmakontsentratsiooni.
- Mõned tritsüklilised antidepressandid võivad potentseerida kumariinitüüpi antikoagulantide (nt varfariin) toimet tänu nende metabolismi inhibeerimisele (CYP2C9). Teadaolevalt ei inhibeeri klomipramiin antikoagulantide metabolismi, kui siiski tuleks hoolikalt jälgida plasma protrombiini aega kasutamisel koos sellist tüüpi ravimitega.

Kasutamine koos tsütokroom P450 indutseerijatega, eriti CYP3A4, CYP2C19 ja/või CYP1A2 indutseerijatega võib kiirendada Anafranil'i metabolismi ning vähendada efektiivsust.

- CYP3A ja CYP2C indutseerijad, nagu näiteks rifampitsiin või antikonvulsandid (nt barbituraadid, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) võivad vähendada klomipramiini kontsentratsiooni.

- CYP1A2 indutseerijad (nt nikotiin/sigaretisuitsu komponendid) vähendavad tritsükliliste ravimite plasmakontsentratsiooni. Suitsetajatel vähenes klomipramiini püsikontsentratsioon kaks korda võrreldes mittesuitsetajatega (N-desmetüülklomipramiini sisaldus ei muutunud).
- Kolestipool ja kolestüramiin. Ioonvahetusvaikude, nagu kolestüramiin ja kolestipool, samaaegne manustamine võib alandada klomipramiini plasmataset. Klomipramiini ja vaike on soovitatav manustada vaheldumisi nii, et ravimit manustatakse vähemalt kaks tundi enne või 4-6 tundi pärast vaikude manustamist.
- Naistepunaürt. Anafranil'i samaaegne manustamine naistepunaürdiga võib vähendada klomipramiini plasmakontsentratsiooni.

Klomipramiin on *in vitro* ($K_i = 2,2 \mu\text{M}$) ja *in vivo* CYP2D6 (sparteiini oksüdatsioon) inhibiitor ning võib seega põhjustada ekstensiivsetel metaboliseerijatel nende ravimite kontsentratsiooni tõusu, mis metaboliseeruvad CYP2D6 vahendusel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Anafranil'i kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid, mis näitavad ravimi loodet kahjustavat või kaasasündinud väärarendeid põhjustavat toimet. Anafranil'i võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravimi oodatav kasu on suurem kui võimalik risk lootele.

Vastsündinutel, kelle emad olid kasutanud tritsüklilisi antidepressante kuni sünnitamiseni, ilmsesid esimestel elutundidel või -päevadel ravimi ärajäämanähud, nagu düspnoe, letargia, koolikud, ärritus, hüpo- või hüpertensioon, treemor või spasmid/krambid. Selliste sümptomite vältimiseks tuleb võimalusel Anafranil-ravi järk-järgult lõpetada vähemalt 7 nädalat enne arvestatud sünnitust.

Imetamine

Kuna toimeaine eritub rinnapiima, tuleb ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Rottidel ei täheldatud kuni 24 mg/kg suukaudsel manustamisel kõrvaltoimeid reproduktiivsusele, sealhulgas ei isas- ega emasloomade fertiilsusele. Hiirtel, rottidel ega küülikutel ei täheldatud vastavalt kuni 100, 50 ja 60 mg/kg manustamisel teratogeenseid toimeid. Suukaudsete kontratseptiivide (15 või 30 µg etinüülöstradiooli päevas) pikaajalise kasutamise ja Anafranil'i (25 mg päevas) koostoimetest ei ole teatatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb informeerida sellest, et Anafranil võib põhjustada nägemisteravuse häireid, uimasust ja teisi närvisüsteemi- ja psühhiaatrilisi häireid nagu unisus, tähelepanuhäired, segasusseisund, desorientatsioon, depressiooni süvenemine, deliirium jt (vt 4.8) ning et alkoholi ja teiste ravimite samaaegne kasutamine võib neid kõrvaltoimeid tugevdada (vt 4.5). Nende häirete tekkimisel ei või juhtida autot, käsitseda masinaid või teha teisi tähelepanu nõudvaid tegevusi.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja mööduvad ning kaovad ravi jätkamisel või annuse vähendamisel. Alati ei ole nad otseses sõltuvuses ravimi kontsentratsioonist plasmas ega annusest. Sageli on ravimi kõrvaltoimeid raske eristada depressiooni sümptomitest, nagu kurnatus, unehäired, agiteeritus, ärevus, kõhukinnisus ja suukuivus.

Raskete neuroloogiliste või psüühiliste kõrvaltoimete tekkimisel tuleb Anafranil-ravi lõpetada. Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on toodud kliiniliste uuringute kui ka turuletulekujargsete andmete alusel.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Üksikjuhtudel: leukopeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, eosinofiilia

Südame häired

Sage: siinustahhükardia, südamepekslemine, ortostaatiline hüpotensioon, kliiniliselt mitteolulised muutused EKG-s normaalse südametegevusega patsientidel (T-saki ja ST-segmeni muutused).

Aeg-ajalt: südame rütmihäired, vererõhu tõus.

Väga harv: ülejuhtehäired (QRS-kompleksi laienemine, PQ-aja muutus, Hisi kimbu sääre blokaad. *Torsades de Pointes*, eriti hüpokaleemiaga patsientidel).

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: tinnitus

Endokriinsüsteemi häired

Väga sage: kehakaalu suurenemine, libiido ja potentsi häireid.

Sage: galaktorröa, rindade suurenemine.

Väga harv: antidiureetilise hormooni sekretsiooni häire sündroom.

Silma kahjustused

Väga sage: kohanemishäired, nägemise hägustumine

Sage: müdriaas

Väga harv: glaukoom

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, suukuivus, kõhukinnisus.

Sage: oksendamine, seedehäired, kõhulahtisus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus

Väga sage: tursed (lokaalsed või üldised), alopeetsia, hüperpürektsia

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit nii ikterusega kui ilma

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaktilised ja/anafülaktoidsed reaktsioonid, sh hüpotensioon

Uuringud

Väga sage: kehakaalu tõus

Sage: transaminaaside taseme tõus

Väga harv: kõrvalekalded elektroentsefalogrammis

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: suurenenud söögiisu

Sage: isutus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: lihasnõrkus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: uimasus, treemor, peavalu, müokloonus, unisus

Sage: kõnehäired, paresteesia, lihaste hüpertooniat, düsgeusia, mäluhäired, tähelepanuhäired

Aeg-ajalt: krambid, ataksia.

Väga harv: maligne neuroleptiline sündroom.

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: kurnatus

Sage: segasusseisund, desorienteeritus, hallutsinatsioonid (eriti eakatel ja Parkinsoni tõbe põdevatel haigetel), ärevus, rahutus, unehäired, mania, hüpomaania, agressiivsus, depersonalisatsioon, süvenenud depressioon, unetus, hirmuunenäod, deliirium
Aeg-ajalt: psühhootiliste sümptomite aktiveerumine.

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage: mikturitsiooni häired

Väga harv: uriinipeetus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: libiido häired, erektsiooniprobleemid

Sage: galaktoröa, rindade suurenemine

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: haigutamine

Väga harv. allergiline alveoliit (pneumoniit) nii eosinofiiliaga kui ilma

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: hüperhidroos

Sage: allergiline dermatiit (nahalööve, urtikaaria), valgustundlikkus, sügelus.

Väga harv: purpur

Vaskulaarsed häired

Sage: kuumahood

Teised kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes

Turuletulekujärgsete spontaansete teatiste põhjal on Anafranil'i suukaudsete ravimvormide manustamisel täheldatud veel järgmisi kõrvaltoimeid. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatatakse vabatahtlikult ja tegemist on määratlemata suurusega populatsiooniga, ei ole alati võimalik nende kõrvaltoimete esinemissagedust usaldusväärselt kindlaks teha.

Närvisüsteemi häired

Serotoniini sündroom, ekstrapüramidaalsed sümptomid (sealhulgas akatiisia ja tardiivne düskineesia)

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Rabdomüolüüs (maliigse neuroleptilise sündroomi tüsistusena)

Uuringud

Vere prolaktiini taseme tõus

Ravimi järsul katkestamisel tekkivad sümptomid

Ravi järsul katkestamisel või annuse vähendamisel võivad vahel tekkida iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, unetus, peavalu, närvilisus ja ärevus.

Luumurrud

Epidemioloogilised uuringud, mis on peamiselt läbi viidud patsientide seas vanuses 50 aastat ja enam, näitavad selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI) ja tritsüklilisi antidepressante saavate patsientide seas suurenenud luumurdude tekkeriski. Selle riskini viiv mehhanism on teadmata.

Eakad

Eakad patsiendid on antikolinergiliste, neuroloogiliste, psühhiaatriliste ja kardiovaskulaarsete toimete suhtes eriti tundlikud. Neil võib ravimite metaboliseerimine ja elimineerimine olla aeglasem, mis võib põhjustada ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemist terapeutiliste annuste korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Anafranil'i üleannustamise sümptomid on sarnased teistele tritsüklilistele antidepressantidele. Sagedasemad on kardiaalsed ja neuroloogilised häired. Kuna lapsed on tritsükliliste antidepressantide üleannustamise suhtes palju tundlikumad kui täiskasvanud, võib nende poolt juhuslikult allaneelatud väikseimigi annus põhjustada tõsiseid, isegi letaalselt lõppevaid tagajärgi.

Prolongeeritud toimeajaga Anafranil'i üledoosiga seonduvalt on teatatud erineva raskusastmega, sealhulgas surmaga lõppenud, farmakobesoari harvaesinevatest juhtudest. Farmakobesoar võib olla radioopaakne, mis võimaldab diagnoosi radioloogilist (röntgen- või kompuutertomograafiauuring) kinnitamist, kuid sellega ei saa välistada diagnoosi. Farmakobesoari teke võib põhjustada aeglast kuid pidevat klomipramiini vabanemist ja imendumist, mille tulemusel võivad tunde pärast ravimi sissevõtmist ning maoloputuse ja aktiivsõega tehtud esialgset ravi tekkida üleannustamisest tingitud tüsistused, sealhulgas surm. Mõningatel patsientidel tuleb kaaluda farmakobesoari füüsilist eemaldamist endoskoopiaga või kirurgiliselt, sest maoloputus võib olla ebaefektiivne ning ravimi plasmakontsentratsioon võib jätkuvalt tõusta. Kuna farmakobesoari teket esineb harva, puuduvad piisavad kliinilised andmed optimaalse ravi kohta, mis arvestaks farmakobesoari suurust ja asukohta, patsiendi sümptomeid ja seisundit ning ravimi kontsentratsiooni.

Sümptomid

Üleannustamise sümptomid ilmnevad 4 tunni jooksul pärast ravimi allaneelamist ja saavutavad maksimumi 24 tunni jooksul. Pika imendumisaja (antikoliinergiline toime), pika poolväärtusaja ja ravimi enterohepaatilise tsirkulatsiooni tõttu on patsiendi tervis ohustatud 4...6 päeva jooksul.

Võivad ilmnedä järgmised sümptomid:

Kesknärvisüsteem: uimasus, stuupor, kooma, ataksia, rahutus, agiteeritus, ülielavad refleksid, lihasjäikus, koreaatilised või atetootilised liigutused, krambid. Lisaks sellele võivad ilmnedä serotoniini sündroomile iseloomulikud sümptomid (hüperpüreksia, müokloonus, deliirium, kooma).

Kardiovaskulaarsüsteem: hüpotoonia, tahhükardia, QTc pikenedamine ja südamearütmiaid, kaasa arvatud *Torsades de Pointes*, ülejuhtehäired, šokk, südamepuudulikkus, väga harva südameseiskus.

Võivad tekkida hingamise pärssimine, tsüanoos, oksendamine, palavik, müdriaas, higistamine, oliguuria või anuuria.

Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub, ravi on peamiselt sümptomaatiline ja toetav.

Anafranil'i üleannustamise kahtluse korral, eriti kui tegemist on lapsega, tuleb patsient kohe hospitaliseerida ja hoida hoolika järelvalve all vähemalt 72 tundi.

Kui patsient on teadvusel, teha maoloputus või esile kutsuda oksendamine. Teadvusetu patsiendi hingamisteed tuleb enne maoloputust vabastada endotrahheaalse toruga; oksendamist ei või esile kutsuda. Üleannustamisel toimeainet prolongeeritud vabastavate tablettidega võib maoloputus olla ebaefektiivne võimaliku farmakobesoari moodustumise tõttu (vt eespool) ja tuleb kaaluda farmakobesoari füüsilist eemaldamist endoskoopiaga või kirurgiliselt.

Need abinõud on näidustatud kuni 12 tunni jooksul pärast ravimi allaneelamist ja isegi hiljem, kuna ravimi antikoliinergilise toime tõttu on mao tühjenemine aeglustunud. Aktiveeritud söe manustamine võib vähendada ravimi imendumist.

Kuna on andmeid, et füsiostigmiin võib põhjustada rasket bradükardiat, asüstooliat ja krampe, ei ole selle kasutamine Anafranil'i üleannustamise korral soovitatav. Hemo- ja peritoneaaldialüüs ei aita, kuna klomipramiini kontsentratsioon plasmas on madal.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tritsükliline antidepressant, mitteselektiivne monoamiini tagasihaarde inhibiitor, ATC kood: N06AA04

Toimemehhanism

Tema toime seisneb noradrenaliini ja serotoniini (5-HT) tagasihaarde inhibeerimises. Lisaks sellele avaldab klomipramiin alfa-1-adrenoblokeerivat, antikoliinergilist, antihistamiinset ja antiserotoniinergilist (5-HT-retseptoreid blokeerivat) toimet.

Farmakodünaamilised omadused

Anafranil mõjutab kogu depressiooni sündroomi, eriti aga psühhomotoorset pidurdust, alanenud meeleolu ja ärevust. Ravimi kliiniline toime saabub pärast 2...3-nädalast ravi.

Lisaks depressioonivastasele toimele on Anafranil efektiivne ka obsessiiv-kompulsiivse häire korral.

Kroonilise valu korral somaatilise põhjusega või ilma parandab Anafranil tõenäoliselt serotoniini ja noradrenaliini ülekannet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klomipramiin imendub seedetraktist täielikult. Muutumatu klomipramiini süsteemne bioaadavus väheneb umbes 50% esmase maksapassaaži käigus tänu N-desmetüülklomipramiinile. 25 mg kaetud tableti ühekordsel manustamisel oli klomipramiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 63,37 ± 12,71 ng/ml (T_{max} 4,83 ± 0,39 tundi) ja 75 mg prolungeeritud toimeainet vabastava tableti ühekordsel manustamisel oli vastav näitaja 32,55 ± 8,10 ng/ml (T_{max} 9,00 ± 1,81 tundi). 75 mg manustamisel ööpäevas (25 mg-ne tablett 3 korda või üks SR tablett 1 kord) võib see olla 20...175 ng/ml.

Sama kehtib ka aktiivse metaboliidi N-desmetüülklomipramiini kohta, mille korral on metaboliitide tase 75 mg-se ööpäevase annuse korral siiski 40...85% suurem.

Jaotumine

Klomipramiin seondub plasmavalkudega 97,6% ulatuses. Klomipramiin jaotub ulatuslikult üle kogu organismi, kusjuures jaotusruumala on umbes 12...17 l/kg kehakaalu kohta. Liikvoris on toimeaine kontsentratsioon 2% plasma kontsentratsioonist. Klomipramiini kontsentratsioon rinnapiimas on võrdne kontsentratsiooniga plasmas ja läbib platsenta.

Biotransformatsioon

Klomipramiin metaboliseerub peamiselt demetüülimise teel aktiivseks metaboliidiks N-desmetüülklomipramiiniks. N-desmetüülklomipramiin moodustub mitmete P450 ensüümide vahendusel, peamiselt CYP3A4, CYP2C19 ja CYP1A2. Klomipramiin ja desmetüülklomipramiin hüdroksüüluvad edasi 8-hüdroksüklomipramiiniks ja 8-hüdroksüdesmetüülklomipramiiniks. Klomipramiin hüdroksüülitakse asendis 2 ja N-desmetüülklomipramiin võib hiljem demetüülimise teel transformeeruda didesmetüülklomipramiiniks. 2- ja 8-hüdroksü metaboliidid erituvad peamiselt glükuroniididena uriiniga. Aktiivsete metaboliitide, klomipramiini ja N-desmetüülklomipramiini eritumist 2- ja 8-hüdroksü klomipramiini katalüüsib CYP2D6.

Eritumine

Klomipramiini verest eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg on 21 tundi (12...36 t) ja desmetüülklomipramiini 36 t.

Umbes kaks kolmandikku klomipramiini ühekordsest annusest eritub vesilahustuvate konjugaatidena uriiniga ja umbes üks kolmandik roojaga. Muutumatu klomipramiini ja desmetüülklomipramiini hulk uriinis on vastavalt umbes 2% ja 0,5% manustatud annusest.

Toidu mõju

Toit ei mõjuta oluliselt klomipramiini farmakokineetikat. Anafranil'i manustamisel koos toiduga võib esineda mõningane viivitus ravimi imendumises.

Annuse proportsionaalsus

Ravimi farmakokineetika on annuse suurusega proportsionaalne annuste vahemikus 25–150 mg.

Vanuse mõju

Eakatel patsientidel on klomipramiini kliirens suhteliselt aeglane, võrreldes nooremate täiskasvanud patsientidega. On andmeid, et eakatel saavutatakse ravimi terapeutiline püsikontsentratsioon madalamate annuste juures kui keskealistel patsientidel. Klomipramiini tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatlikult.

Neerukahjustus

Puuduvad andmed, mis kirjeldaks ravimi farmakokineetikat neerukahjustusega patsientidel. Vaatamata sellele, et ravim eritub inaktiivse metaboliidina uriini ja väljaheitega, võib inaktiivse metaboliidi kogunemine põhjustada ka lähteravimi ja selle aktiivse metaboliidi kogunemist. Mõõduka ja tõsise neerukahjustuse korral on soovitatav patsienti ravi ajal jälgida.

Maksakahjustus

Klomipramiin metaboliseerub ulatuslikult maksas CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 ja CYP1A2 ensüümide toimel, mistõttu võib maksakahjustus mõjutada ravimi farmakokineetikat. Maksakahjustusega patsientidele tuleb klomipramiini manustada ettevaatlikult.

Etniline tundlikkus

Vaatamata sellele, et etnilise tundlikkuse ja rassi mõju klomipramiini farmakokineetikale ei ole põhjalikult uuritud, reguleerivad klomipramiini ja selle aktiivse metaboliidi metabolismi geneetilised tegurid, mis võib põhjustada ravimi ja selle metaboliidi vähest või ulatuslikku metabolismi. Klomipramiini metabolismi valge rassi esindajatel ei saa ekstrapoleerida asiaatidele, eriti jaapanlastele ja hiinlastele, kuna nendes kahes etnilises rühmas on klomipramiini metabolismi erinevused suured.

Toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm

Klomipramiini aeglane vabanemine Anafranil'i toimeainet prolongeeritult vabastavast ravimvormist tagab sujuvama farmakokineetilise profiili, säilitades terapeutilist plasmakontsentratsiooni üle 24 tunni. Maksimaalne keskmine plasmakontsentratsioon saavutatakse umbes 9 tunni jooksul pärast annuse manustamist. Pärast 75 mg klomipramiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi manustamist on mõõdetud C_{max} poole väiksem maksimaalsest kontsentratsioonist, mis saavutatakse pärast 25 mg tablettide kolm korda päevas manustamisega. Sellele vaatamata jääb üldine plasmakontsentratsioon samaks. Pärast toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi mitmekordset manustamist jäävad püsikontsentratsiooni C_{min} ja C_{max} terapeutilisse vahemikku. Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kaetud tablettide ja kapslitega bioekvivalentsed.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Klomipramiinvesinikkloriidi manustamisel annustes, mis on vähemalt kümme korda suuremad inimese maksimaalsest soovituslikust ööpäevasest annusest, on täheldatud fosfolipidoosi ja muutusi munandites, mis sageli kaasnevad tritsükliliste ühendite manustamisega.

Reproduktiivtoksilisus

Rottidel ei täheldatud kuni 24 mg/kg suukaudsel manustamisel kõrvaltoimeid reproduktiivsusele, sealhulgas ei isas- ega emasloomade fertiilsusele.

Hiirtel, rottidel ega küülikutel ei täheldatud vastavalt kuni 100, 50 ja 60 mg/kg manustamisel teratogeenseid toimeid.

Mutageensus

Mitmete *in vitro* ja *in vivo* teostatud mutageensustestidega ei tuvastatud klomipramiinvesinikkloriidi mutageenset toimet.

Kartsinogeensus

Hiirtel ja rottidel ei tuvastatud pärast 104 nädalat kestnud klomipramiinvesinikkloriidi manustamist tõendeid kartsinogeensuse kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

10 mg ja 25 mg kaetud tabletid: glütseriin, laktoosmonohüdraat, maisitärklis, hüpromelloos (hüdrosüpropüülmetüülselluloos),), magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, kopovidoon (vinüülpürrolidooni ja vinüülatsetaadi kopolümeer), titaandioksiid (E171), sahharoos, povidoon (polüvinüülpürrolidoon), kollane raudoksiid (E172), makrogool 8000 (polüetüleenglükool 8000), mikrokristalliline tselluloos.

25 mg kaetud tabletid sisaldavad lisaks stearhapet ja glütserooli (85%).

75 mg pika toimega, poolitusjoonega SR tabletid: kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, 30% poliäkrülaadi dispersioon, kaltsiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos (hüdrosüpropüülmetüülselluloos), talk, titaandioksiid (E171), makrogoolglütserool hüdrosüstearaat (polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli), punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

10 mg kaetud tabletid: ei vaja säilitamise eritingimusi.

25 mg kaetud tabletid: säilitada originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: ei vaja säilitamise eritingimusi.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/Alumiinium blisterpakend.

10 mg ja 25 mg kaetud tabletid, 30 tabletti pakendis.

75 mg SR tabletid, 20 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Toimeainet prolongeeritult vabastavaid poolitusjoonega tablette võib annuse individuaalse kohaldamise eesmärgil poolitada, kuid mitte katki närida.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FIN-02130 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Anafranil 10 mg	341201
Anafranil 25 mg	124596
Anafranil SR	341301

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Anafranil 10 mg	09.02.2001/21.04.2010
Anafranil 25 mg	08.06.2001/21.04.2010
Anafranil SR	09.02.2001/21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014