

Anafranil®

Composizione

Principi attivi

Clomipramini hydrochloridum.

Sostanze ausiliarie

Anafranil 10 mg: lattosio monoidrato (33,25 mg), amido di mais, ipromellosa, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento: talco, ipromellosa, copovidone, titanio diossido (E171), saccarosio (28,23 mg), povidone K 30, ossido di ferro giallo (E172), macrogol 8000, cellulosa microcristallina.

Anafranil 25 mg: lattosio monoidrato (15 mg), amido di mais, silice colloidale anidra, acido stearico, talco, magnesio stearato, glicerolo 85% (0,25 mg).

Rivestimento: talco, ipromellosa, copovidone, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), saccarosio (16,5 mg), povidone K 30, macrogol 8000, cellulosa microcristallina.

Anafranil SR 75 mg: calcio fosfato dibasico diidrato, poliacrilato dispersione 30%, calcio stearato, silice colloidale anidra.

Rivestimento: ipromellosa, talco, macrogolglicerolo idrossistearato (0,235 mg), titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

1 compressa rivestita con film di Anafranil contiene rispettivamente 10 mg e 25 mg di clomipramina cloridrato.

1 compressa a rilascio prolungato di Anafranil SR (SR = slow release) contenente 75 mg di clomipramina cloridrato.

Indicazioni/Possibilità d'impiego

Adulti

Depressione di eziologia e sintomatologia diverse:

- Depressione endogena, reattiva, nevrotica, organica, larvata e involutiva.
- Depressione in caso di schizofrenia e psicopatia.
- Sindromi depressive presenili e senili, stati dolorosi cronici e malattie somatiche croniche.
- Umore depresso di natura reattiva, nevrotica e psicopatica.

Ulteriori indicazioni terapeutiche:

- Fobie e attacchi di panico.
- Disturbi ossessivo-compulsivi.

- Cataplessia associata a narcolessia.
- Stati dolorosi cronici (soprattutto dolori cancerosi, dolori neuropatici e sindrome dolorosa idiopatica).

Bambini e adolescenti

Disturbi ossessivo-compulsivi.

Enuresi notturna dopo i 6 anni di età e dopo aver escluso eventuali cause organiche, previa attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Occorre prendere in considerazione eventuali terapie alternative.

Non vi sono prove sufficienti sull'efficacia e la sicurezza del trattamento di stati depressivi di eziologia diversa, fobie, attacchi di panico, cataplessia associata a narcolessia e stati dolorosi cronici per l'impiego di Anafranil nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, Anafranil non deve essere impiegato nei bambini di età < 18 anni per queste indicazioni.

Posologia/Impiego

Se presente, l'ipokaliemia deve essere trattata prima di iniziare il trattamento con Anafranil (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

La modalità di dosaggio deve essere determinata individualmente e adeguata allo stato della malattia. In linea di principio, si deve cercare di ottenere un effetto ottimale con le dosi più basse possibili e incrementando con cautela la dose, in particolare nel trattamento di pazienti anziani (a partire dai 65 anni) e adolescenti che generalmente rispondono in modo più marcato ad Anafranil rispetto ai pazienti di mezza età (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Le compresse a rilascio prolungato possono essere dimezzate ma non masticate. Possono essere suddivise in modo preciso, permettendo sostanzialmente di adattare il dosaggio alle esigenze individuali del paziente.

La dose ottimale così ottenuta deve essere proseguita come terapia di mantenimento. Nei pazienti con depressione recidivante nell'anamnesi può essere indicata una terapia di mantenimento per un periodo prolungato in funzione del rischio individuale di ricaduta. La durata e la necessità di proseguimento di tale terapia dovrebbero essere rivalutate su base periodica.

In via precauzionale contro il rischio di prolungamento del QT o di reazioni tossiche serotoninergiche, la dose raccomandata di Anafranil non deve essere superata. In caso di somministrazione concomitante con altri medicinali serotoninergici o che prolungano l'intervallo QT, l'eventuale incremento della dose di Anafranil deve avvenire con cautela (vedere «Avvertenze e misure precauzionali» e «Interazioni»).

Un'improvvisa interruzione della terapia non dettata da ragioni mediche può causare effetti indesiderati e deve pertanto essere evitata. Se è necessario sospendere Anafranil in seguito ad un periodo di trattamento prolungato, la dose deve essere ridotta gradualmente e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Depressione, disturbi ossessivo-compulsivi e fobie

La terapia negli adulti deve essere iniziata con 1 compressa rivestita con film da 25 mg 2–3 volte al giorno o con 1 compressa a rilascio prolungato da 75 mg 1 volta al giorno (preferibilmente la sera).

Incrementare gradualmente la dose giornaliera ad es. di 25 mg a intervalli di alcuni giorni (in base alla tollerabilità) fino a 4–6 compresse rivestite con film da 25 mg o 2 compresse a rilascio prolungato da 75 mg durante la prima settimana di trattamento. Nei casi più gravi, la dose può essere incrementata ad un massimo di 250 mg/die.

In seguito all'ottenimento di un miglioramento significativo, passare ad una dose giornaliera di mantenimento pari in media a 2–4 compresse rivestite con film da 25 mg o 1 compressa a rilascio prolungato da 75 mg.

Attacchi di panico, agorafobia

Inizialmente, somministrare 1 compressa rivestita con film da 10 mg al giorno. In base alla tollerabilità, incrementare la dose fino a ottenere l'effetto desiderato. La dose giornaliera necessaria varia notevolmente in base al singolo paziente ed è compresa tra 25 mg e 100 mg. Può essere eventualmente incrementata a 150 mg. Si raccomanda di non interrompere la terapia prima di 6 mesi e di ridurre lentamente la dose di mantenimento durante tale periodo.

Cataplessia associata a narcolessia

Negli adulti, somministrare una dose orale da 25–75 mg/die.

Stati dolorosi cronici

In caso di stati dolorosi cronici negli adulti, il dosaggio deve essere adeguato su base individuale (10–150 mg/die), considerando (ed eventualmente riducendo) l'eventuale terapia combinata con analgesici.

Istruzioni posologiche speciali

Disturbi ossessivo-compulsivi nei bambini e negli adolescenti

In generale, gli adolescenti rispondono ad Anafranil in modo più marcato rispetto ai pazienti di mezza età. Pertanto, la somministrazione di Anafranil in questa fascia di pazienti dovrà avvenire incrementando la dose con cautela (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

I dati clinici sul trattamento a breve termine di bambini di età superiore a 10 anni e adolescenti sono limitati.

La dose iniziale negli adulti è di 25 mg/die. A seconda della tollerabilità, la dose deve essere gradualmente incrementata durante le prime 2 settimane e, se necessario, suddivisa in più dosi individuali fino ad ottenere una dose massima giornaliera di 3 mg/kg che non superi i 100 mg/die. Nelle settimane successive, il dosaggio può essere gradualmente incrementato fino ad ottenere una dose massima giornaliera di 3 mg/kg che non superi i 200 mg/die.

Enuresi notturna in bambini e adolescenti (solo nei bambini a partire dai 6 anni)

Dose giornaliera iniziale:

6–8 anni: 2–3 compresse rivestite con film da 10 mg.

9–12 anni: 1–2 compresse rivestite con film da 25 mg.

Bambini di età superiore ai 12 anni: 1–3 compresse rivestite con film da 25 mg.

La variante a dosi più elevate si applica ai pazienti con risposta incompleta dopo una settimana di trattamento e non deve essere superata.

La durata massima del trattamento è di 3 mesi, compresa la riduzione progressiva della dose.

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate in dose singola dopo cena, salvo nei bambini con enuresi precoce, i quali dovrebbero assumere parte della dose già alle ore 16:00.

Durante il trattamento di bambini e adolescenti, occorre prestare particolare attenzione alle avvertenze e alle misure precauzionali riportate in merito al rischio di suicidio (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Non è disponibile alcuna esperienza in merito al trattamento di bambini di età inferiore ai 6 anni.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale ed epatica

Nei pazienti con disturbi della funzionalità renale ed epatica il dosaggio di Anafranil deve avvenire con cautela poiché può verificarsi un aumento della concentrazione plasmatica dei metaboliti della clomipramina (vedere «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica, cinetica di gruppi di pazienti speciali»).

Pazienti anziani

In generale, i pazienti di età superiore ai 65 anni rispondono ad Anafranil in modo più marcato rispetto ai pazienti di mezza età. Pertanto, l'incremento della dose di Anafranil in questa fascia di pazienti dovrà avvenire con cautela (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Iniziare la terapia con 1 compressa rivestita con film da 10 mg/die. Incrementare gradualmente la dose fino ad ottenere una dose ottimale di 30–50 mg al giorno, che dovrebbe essere raggiunta dopo circa 10 giorni. Mantenere la dose giornaliera ottimale fino al termine del trattamento.

Controindicazioni

Ipersensibilità alla clomipramina o ad una qualsiasi delle sostanze ausiliarie di Anafranil o ipersensibilità crociata ad antidepressivi triciclici appartenenti alla classe delle dibenzazepine.

Gli antiaritmici come la chinidina e il propafenone, inibitori potenti del CYP2D6, non devono essere combinati con gli antidepressivi triciclici.

Anafranil non deve essere somministrato in combinazione con un inibitore non selettivo irreversibile o selettivo irreversibile delle MAO o nei 14 giorni precedenti o successivi al trattamento (vedere «Interazioni»). È ugualmente controindicato il trattamento concomitante con un inibitore selettivo reversibile delle MAO-A, ad es. moclobemide, o un inibitore non selettivo reversibile delle MAO, ad es. linezolid (vedere «Interazioni»).

La somministrazione del medicamento è inoltre controindicata in caso di recente infarto del miocardio e di sindrome congenita del QTc lungo.

Anafranil non deve essere somministrato in caso di:

- intossicazioni acute con medicinali ad azione depressiva sul SNC come ipnotici, analgesici o psicofarmaci oppure con alcol;
- ritenzione urinaria acuta;
- deliri acuti;
- glaucoma ad angolo chiuso non trattato;

- ipertrofia prostatica con ristagno di urina;
- stenosi del piloro;
- ileo paralitico.

Avvertenze e misure precauzionali

Si raccomanda cautela nella modifica della terapia in favore di un'altra forma farmaceutica e/o un altro medicamento con lo stesso principio attivo. Il paziente dovrebbe essere controllato adeguatamente.

Rischio di suicidio

La depressione è associata ad un aumento del rischio di idee suicide, autolesionismo e suicidio attuato. Allo stesso modo, una terapia antidepressiva può causare un'intensificazione delle idee suicide o dei comportamenti suicidari.

Anafranil non deve essere impiegato per il trattamento della depressione nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Negli studi condotti sul trattamento della depressione in questa fascia di età, gli antidepressivi triciclici non hanno mostrato alcun beneficio terapeutico.

I dati di studi pubblicati condotti su inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e preparati analoghi hanno mostrato un aumento del rischio di suicidio nel trattamento della depressione in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino ai 25 anni di età). Un effetto simile non può essere escluso con altri antidepressivi (incluso Anafranil) per i quali tali dati non sono disponibili.

Pertanto, i pazienti in trattamento con antidepressivi devono essere attentamente monitorati per segni di peggioramento della depressione, in particolare comportamento suicidario, esagitato e/o acatisia (esagitato interiore, agitazione psicomotoria), specialmente all'inizio del trattamento e in caso di modifica del dosaggio. I pazienti devono essere attentamente monitorati anche dopo il termine del trattamento, poiché tali sintomi possono manifestarsi come segni di astinenza o di un principio di ricaduta.

Poiché diagnosi psichiatriche diverse dalla depressione possono essere associate ad un aumento del rischio di comportamenti suicidari, occorre osservare le stesse misure precauzionali del trattamento della depressione. I familiari e il personale assistenziale dei pazienti devono prestare attenzione all'eventuale comparsa di altri sintomi psichiatrici (vedere «Effetti indesiderati») e di suicidalità e a segnalarli tempestivamente al medico curante.

La terapia antidepressiva non è idonea per evitare il ricovero indicato a causa di autolesionismo. Soprattutto all'inizio della terapia, il medicamento deve essere prescritto nella confezione più piccola disponibile, al fine di ridurre il rischio di autolesionismo del paziente.

Per quanto riguarda il rischio di sovradosaggio fatale, il numero di decessi riportati con Anafranil è risultato essere inferiore a quello riportato con altri antidepressivi triciclici. Anafranil deve essere prescritto nella dose più piccola possibile che consenta una gestione ottimale del paziente al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Altri effetti psichiatrici

Molti pazienti soggetti ad attacchi di panico manifestano un aggravamento dei sintomi dell'ansia all'inizio del trattamento con Anafranil. Tale paradossale aumento dell'ansia è

particolarmente pronunciato nei primi giorni di trattamento e generalmente si attenua nel corso di 2 settimane.

Occasionalmente è stata osservata l'attivazione della psicosi in pazienti con schizofrenia che hanno ricevuto antidepressivi triciclici. A causa della loro azione stimolante, gli antidepressivi triciclici possono intensificare l'ansia, l'esagitato interiore e l'eccitazione nei pazienti agitati e nei pazienti con sintomi schizofrenici associati.

In pazienti affetti da disturbi affettivi bipolari trattati con antidepressivi triciclici sono stati riportati episodi ipomaniacali o maniacali durante la fase depressiva. In tali casi potrebbe essere necessario ridurre la dose o sospendere Anafranil e somministrare farmaci antimaniacali. Se necessario, il trattamento con Anafranil a basso dosaggio può essere ripreso in seguito alla risoluzione di tali episodi.

Nei pazienti predisposti e anziani, gli antidepressivi triciclici possono provocare psicosi (deliranti) di origine medicamentosa, che insorgono spesso di notte e si risolvono dopo la sospensione del medicamento senza la necessità di ricorrere a una terapia.

Convulsioni

Gli antidepressivi triciclici diminuiscono la soglia convulsiva. Pertanto, nei pazienti con epilessia e altri fattori predisponenti, ad es. lesioni cerebrali di eziologia diversa, impiego concomitante di neurolettici, astinenza da alcol o farmaci con proprietà anticonvulsive (ad es. benzodiazepine), Anafranil deve essere usato con estrema cautela. La comparsa di crisi convulsive è apparentemente dose-dipendente. Pertanto, non si deve superare la dose giornaliera totale raccomandata.

L'uso concomitante di antidepressivi triciclici e terapie con elettroshock è possibile solo con un attento monitoraggio del paziente.

Effetti anticolinergici

A causa delle sue proprietà anticolinergiche, Anafranil deve essere usato con cautela nei pazienti con pressione intraoculare aumentata, glaucoma ad angolo chiuso e ritenzione urinaria (ad es. malattie prostatiche) nell'anamnesi.

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

Sindrome serotoninergica

A causa del rischio di reazioni tossiche serotoninergiche, si raccomanda di attenersi al dosaggio raccomandato.

Anafranil mostra un debole effetto serotoninergico; sono stati segnalati casi isolati di effetti indesiderati e interazioni con altri farmaci che possono essere attribuiti a tale caratteristica e causare la sindrome serotoninica, una malattia potenzialmente pericolosa per la vita (i segni includono, fra gli altri: pressione arteriosa aumentata, confusione, vaneggiamento, coma, labilità vegetativa con possibili fluttuazioni rapide dei parametri vitali, irrequietezza, tremore, vampate di calore, sudorazione, iperpiressia).

La somministrazione concomitante di Anafranil e farmaci serotoninergici, ad es. inibitori delle MAO, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), antidepressivi triciclici, L-triptofano, tramadolo, fentanil, petidina, buprenorfina, destrometorfano, buspirone, bupirone, iperico o

sibutramina (vedere «Posologia/impiego» e «Interazioni») può causare la sindrome serotoninergica (vedere «Interazioni»).

Anafranil non deve essere usato in pazienti in trattamento con un medicamento che inibisce le monoamminoossidasi A o B (ad es. fenelzina, isocarbossazide, selegilina, moclobemide) o che hanno assunto tale medicamento nelle ultime due settimane (vedere «Interazioni»).

Per quanto riguarda la fluoxetina, si raccomanda una fase di washout di due–tre settimane prima e dopo il trattamento con questa sostanza.

Se il trattamento concomitante con altri principi attivi serotoninergici è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e durante gli incrementi di dose.

In caso di sospetta sindrome serotoninergica, occorre considerare la riduzione della dose o la sospensione del trattamento, a seconda della gravità dei sintomi.

Sistema cardiovascolare

Nei pazienti con disturbi cardiovascolari, in particolare insufficienza cardiovascolare, disturbi della conduzione (ad es. blocco AV di grado I–III) o con aritmie, Anafranil deve essere usato con cautela. In questi casi e nei pazienti anziani, si raccomanda di controllare la funzionalità cardiaca e di sottoporre i pazienti ad ECG.

In caso di maggiori dosaggi o di concentrazioni plasmatiche di clomipramina aumentate, potrebbe sussistere il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e di tachicardia ventricolare atipica, così come anche con la somministrazione concomitante di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) (vedere «Interazioni»). Pertanto, il trattamento concomitante con medicinali che possono provocare un accumulo di clomipramina deve essere evitato. Allo stesso modo, i medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc non devono essere somministrati in concomitanza.

È risaputo che l'ipokaliemia è un fattore di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e le torsioni di punta. Pertanto, l'ipokaliemia deve essere trattata prima di iniziare il trattamento con Anafranil, il quale deve essere usato con cautela in combinazione con SSRI e SNRI o diuretici (vedere «Interazioni»).

Prima di iniziare il trattamento è necessario controllare la pressione arteriosa, poiché i pazienti con ipotensione e labilità circolatoria possono rispondere con un calo della pressione sanguigna.

Gruppi di pazienti speciali e terapia a lungo termine

Nei pazienti con stitichezza cronica occorre osservare cautela. Durante il trattamento con antidepressivi triciclici, può verificarsi ileo paralitico, specialmente nei pazienti anziani e allettati.

Nei pazienti affetti da patologie epatiche o renali, si raccomanda di controllare regolarmente i valori degli enzimi epatici e la funzionalità renale e, se necessario, i livelli plasmatici del principio attivo e dei suoi metaboliti.

Nei pazienti affetti da gravi patologie epatiche e tumori delle ghiandole surrenali (ad es. feocromocitoma, neuroblastoma), si raccomanda di prestare cautela nella somministrazione di antidepressivi triciclici, poiché tali sostanze possono scatenare una crisi ipertensiva.

Si raccomanda cautela nei pazienti con ipertiroidismo o in caso di assunzione concomitante con preparati tiroidei in quanto l'effetto anticolinergico generalmente comporta un aggravamento degli effetti cardiaci indesiderati.

Durante il trattamento a lungo termine con antidepressivi triciclici è stata segnalata una maggiore incidenza di carie dentali e alterazioni della mucosa orale. Pertanto, durante la terapia a lungo termine, si raccomanda di effettuare regolari visite odontoiatriche.

Non sono disponibili dati sulla sicurezza dell'uso a lungo termine nei bambini e negli adolescenti (in termini di crescita, maturazione e sviluppo delle capacità cognitive, e sviluppo comportamentale).

Reazioni di ipersensibilità

Sono stati osservati singoli casi di shock anafilattico. Occorre prestare cautela con la somministrazione endovenosa.

Formula leucocitaria

Sebbene durante il trattamento con Anafranil siano stati segnalati solo casi isolati di alterazioni della conta leucocitaria, occorre controllare l'emocromo su base regolare, specialmente durante i primi mesi di trattamento e la terapia a lungo termine, prestando inoltre attenzione a sintomi quali ipertensione e angina. In caso di diminuzione patologica dei neutrofili, Anafranil deve essere sospeso.

Anestesia

Prima di effettuare una narcosi o un'anestesia locale, l'anestesista deve essere informato dell'eventuale assunzione di Anafranil da parte del paziente.

Altre avvertenze

Durante l'assunzione concomitante di Anafranil e neurolettici, sono stati riportati casi di ipertermia (sintomo di una sindrome maligna da neurolettici).

Interruzione del trattamento

La sospensione improvvisa del preparato deve essere evitata poiché si possono verificare effetti indesiderati. Se è necessario terminare il trattamento, la dose deve essere ridotta gradualmente il prima possibile. In tal caso, si deve comunque tenere conto che la sospensione improvvisa del trattamento può essere associata alla comparsa di determinati sintomi (vedere «Effetti indesiderati»).

Lattosio e saccarosio

Le compresse rivestite con film di Anafranil contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere le compresse rivestite con film di Anafranil.

Le compresse rivestite con film di Anafranil contengono 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 medicamento.

Anafranil 75 mg contiene macroglicerolo idrossistearato (olio di ricino), che può causare disturbi di stomaco e diarrea.

Interazioni

Interazioni farmacodinamiche

Inibitori delle monoamminoossidasi (MAO)

Anafranil deve essere somministrato almeno 2 settimane dopo il termine del trattamento con un inibitore non selettivo irreversibile o selettivo irreversibile delle MAO, poiché, in caso contrario, possono verificarsi sintomi gravi quali ad es. crisi ipertensiva, iperpiressia e sintomi associati alla sindrome serotoninergica quali mioclonia, agitazione, convulsioni, vaneggiamento e coma. Lo stesso si applica al caso in cui si debba somministrare un inibitore delle MAO dopo la terapia con Anafranil. In ogni caso, occorre iniziare il trattamento con Anafranil o l'inibitore delle MAO a dosi basse, da aumentare progressivamente e monitorandone l'effetto (vedere «Controindicazioni»).

È stato dimostrato che Anafranil può essere somministrato già 24 ore dopo un inibitore reversibile delle MAO-A, ad es. moclobemide, mentre occorre osservare un periodo di washout di due settimane se l'inibitore delle MAO-A viene utilizzato dopo il termine del trattamento con Anafranil.

L'antibiotico linezolid è un inibitore non selettivo reversibile delle MAO e pertanto non deve essere utilizzato nei pazienti in trattamento con clomipramina.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

In caso di uso concomitante, può verificarsi un effetto additivo sul sistema serotoninergico.

Principi attivi serotoninergici

La sindrome serotoninergica può verificarsi se la clomipramina viene somministrata in concomitanza con medicinali serotoninergici (ad es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SRNI), antidepressivi triciclici, litio, triptani, buspirone, bupropione, inclusi alcuni oppioidi (tramadolo, petidina, buprenorfina o destrometorfano) (vedere «Posologia/impiego», «Avvertenze e misure precauzionali»).

Per quanto riguarda la fluoxetina, si raccomanda una fase di washout di due-tre settimane prima e dopo il trattamento con tale sostanza.

Inibitori dei neuroni adrenergici

Anafranil può attenuare o sopprimere l'effetto antipertensivo di guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Pertanto, nei pazienti che richiedono un trattamento per l'ipertensione, occorre utilizzare medicinali antipertensivi con un tipo di azione diverso (ad es. vasodilatatori, beta-bloccanti).

Simpaticomimetici

L'effetto cardiovascolare dei simpaticomimetici come adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ad es. negli anestetici locali) può essere potenziato da Anafranil.

Sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale

Gli antidepressivi triciclici possono potenziare gli effetti dell'alcol e di altre sostanze che deprimono il SNC (ad es. oppiacei, barbiturici, benzodiazepine o anestetici sistemici).

Anticolinergici

Gli antidepressivi triciclici possono potenziare gli effetti di questi medicinali (ad es. fenotiazina, medicinali antiparkinsoniani, antistaminici, atropina, biperidene) a carico degli occhi, del sistema nervoso centrale, dell'intestino e della vescica. Esiste il rischio di ipertermia.

Diuretici

La somministrazione concomitante con diuretici può portare a ipokaliemia, che a sua volta aumenta il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e di torsioni di punta. Proprio per tali ragioni, l'ipokaliemia deve essere trattata prima della somministrazione di Anafranil.

Prima di iniziare il trattamento con Anafranil, potrebbe essere necessario correggere altri squilibri elettrolitici, in particolare l'ipomagnesiemia.

Interazioni farmacocinetiche

Anafranil (clomipramina) viene prevalentemente eliminato sotto forma metabolizzata. La via metabolica primaria è costituita dalla demetilazione nel metabolita attivo N-desmetilclomipramina, seguita dall'idrossilazione e dall'ulteriore coniugazione della N-demetilclomipramina e della sostanza d'origine. Nella demetilazione sono coinvolti diversi citocromi P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. Entrambi i principi attivi vengono eliminati per idrossilazione, che viene catalizzata dal CYP2D6.

La somministrazione concomitante di inibitori del CYP2D6 può portare ad un aumento della concentrazione di entrambi i principi attivi, pari fino a circa 3 volte nei pazienti con un fenotipo del metabolismo debrisoquina/sparteina esteso, portando tali pazienti a un fenotipo di metabolismo lento. La somministrazione concomitante di inibitori del CYP1A2, del CYP2C19 e del CYP3A4 suggerisce un aumento della concentrazione della clomipramina e una riduzione della concentrazione della N-desmetilclomipramina, senza modificare l'effetto farmacologico nel suo insieme:

- Gli inibitori delle MAO come la moclobemide, che sono inoltre potenti inibitori in vivo del CYP2D6, non devono essere somministrati in concomitanza con la clomipramina (vedere «Controindicazioni»).
- Gli antiaritmici come la chinidina e il propafenone, inibitori potenti del CYP2D6, non devono essere combinati con gli antidepressivi triciclici.
- Gli SSRI come la fluoxetina, la paroxetina o la sertralina, che inibiscono il CYP2D6, e gli SSRI come la fluvoxamina, che inibiscono altri enzimi CYP (CYP1A2 e CYP2C19, tra gli altri), possono inoltre aumentare i livelli plasmatici della clomipramina, causando l'insorgenza dei relativi effetti indesiderati. Durante la somministrazione concomitante con fluvoxamina, allo stato di equilibrio dinamico il livello sierico di clomipramina era aumentato di circa 4 volte, mentre il livello di N-desmetilclomipramina era diminuito di circa la metà (vedere «Posologia/impiego» e «Avvertenze e misure precauzionali»).
- Il trattamento concomitante con neurolettici, ad es. fenotiazine, può causare un aumento dei livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici, una riduzione della soglia epilettica e crisi convulsive. La combinazione con tioridazina può provocare gravi aritmie cardiache.
- La terbinafina orale, un inibitore potente del CYP2D6, può aumentare l'esposizione e l'accumulo di clomipramina e dei rispettivi metaboliti N-demetilati. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di Anafranil con terbinafina, può essere necessario un adeguamento appropriato della dose.

- La combinazione con cimetidina, antagonista del recettore dell'istamina H₂ (inibitore di diversi enzimi P450, inclusi CYP2D6 e CYP3A4) può aumentare i livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici, la cui dose deve pertanto essere ridotta.
- Non è stata dimostrata alcuna interazione tra Anafranil (25 mg al giorno) e inibitori dell'ovulazione (contraccettivi) orali assunti a lungo termine (15 o 30 µg di etinilestradiolo al giorno). Per gli estrogeni, non è nota alcuna inibizione del CYP2D6, ossia l'enzima più importante coinvolto nel processo di escrezione della clomipramina; pertanto, non si prevede alcuna interazione. Durante l'assunzione concomitante di una dose elevata di estrogeni (50 µg al giorno) e dell'antidepressivo triciclico imipramina, sono stati osservati un aumento della biodisponibilità dell'imipramina, un aumento dell'effetto terapeutico nonché un aumento degli effetti indesiderati. Tuttavia, il significato di tali osservazioni non è chiaro tanto per la clomipramina quanto per gli estrogeni a dosaggio ridotto. Se viene somministrata una dose elevata di estrogeni (50 µg al giorno), si raccomanda di monitorare la risposta terapeutica agli antidepressivi triciclici e di adeguare il dosaggio secondo necessità.
- Il metilfenidato può inoltre aumentare la concentrazione degli antidepressivi triciclici inibendone il metabolismo; può rivelarsi necessaria una riduzione della dose dell'antidepressivo triciclico.
- La somministrazione concomitante di valproato con clomipramina può inibire il metabolismo del CYP2C e/o l'enzima UGT, aumentando di conseguenza i livelli sierici di clomipramina e desmetilclomipramina.
- La somministrazione concomitante di Anafranil con pompelmo, succo di pompelmo o di mirtillo rosso può modificare la concentrazione plasmatica della clomipramina.
- Alcuni antidepressivi triciclici possono potenziare gli effetti anticoagulanti delle cumarine, ad es. warfarin, probabilmente a causa dell'inibizione del metabolismo del CYP2C9. Sebbene non vi sia alcuna evidenza dell'inibizione esercitata dalla clomipramina sul metabolismo degli anticoagulanti come il warfarin, si raccomanda un attento monitoraggio della protrombina plasmatica per questa classe di medicinali. La somministrazione concomitante di sostanze che inducono gli enzimi del citocromo P450, in particolare CYP3A4, CYP2C19 e/o CYP1A2, può accelerare il metabolismo della clomipramina e diminuire l'efficacia di Anafranil.
- Gli induttori del CYP3A4 e del CYP2C19 come la rifampicina o gli anticonvulsivanti (ad es. barbiturici, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina) possono ridurre la concentrazione plasmatica della clomipramina.
- Gli induttori del CYP1A2 (ad es. nicotina/componenti del fumo da sigaretta) riducono la concentrazione plasmatica degli antidepressivi triciclici. Nei fumatori di sigarette, le concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio dinamico erano la metà di quelle dei soggetti non fumatori (nessun cambiamento nella concentrazione plasmatica di N-desmetilclomipramina). La clomipramina è anche un inibitore in vitro ($K_i = 2.2 \mu\text{M}$) e in vivo dell'attività del CYP2D6 (ossidazione della sparteina) e può pertanto causare un aumento delle concentrazioni di sostanze somministrate in concomitanza, le quali vengono principalmente degradate dal CYP2D6 nei metabolizzatori rapidi.
- La somministrazione concomitante di una resina a scambio ionico, come ad es. la colestiramina o il colestipolo, può ridurre i livelli plasmatici della clomipramina. Si raccomanda di scaglionare la dose di clomipramina e resina in modo che la

clomipramina venga somministrata 2 ore prima o 4–6 ore dopo la somministrazione della resina a scambio ionico.

- La somministrazione concomitante di Anafranil ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può ridurre la concentrazione plasmatica della clomipramina.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Anafranil non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

Nonostante le prove evidenti del rischio per il feto umano, il beneficio terapeutico per la madre può superare tale rischio. Poiché in singoli casi è stata segnalata una possibile correlazione tra antidepressivi triciclici ed effetti avversi (disturbi dello sviluppo) sul feto, l'uso di Anafranil durante la gravidanza deve essere evitato e considerato solo in via eccezionale in assenza di alternative a basso rischio.

Nelle prime ore o nei primi giorni di vita, i neonati le cui madri avevano assunto antidepressivi triciclici fino al parto presentavano sintomi quali disturbi respiratori, letargia, coliche, irritabilità aumentata, ipotensione o ipertensione, tremito, spasmi e convulsioni epilettiche.

Per prevenire questi sintomi, il trattamento con Anafranil, se giustificato, deve essere sospeso almeno 7 settimane prima della data del parto.

Allattamento

Poiché il principio attivo passa nel latte materno, occorre sospendere l'allattamento al seno o ridurre gradualmente la somministrazione del medicamento.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Occorre informare i pazienti del fatto che, durante il trattamento con Anafranil, possono manifestare visione annebbiata, sonnolenza e altri sintomi a carico del SNC (vedere «Effetti indesiderati») e che pertanto non devono guidare veicoli, utilizzare macchine né svolgere altre attività che richiedano la massima attenzione. I pazienti devono inoltre sapere che tali effetti possono essere aggravati dall'assunzione di alcol o altri medicinali (vedere «Interazioni»).

Effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti indesiderati è generalmente di natura transitoria e si risolve nel corso del trattamento o con una riduzione della dose. Tali effetti non sono sempre correlati alle concentrazioni plasmatiche o alla dose. È spesso difficile distinguere alcuni effetti indesiderati dai sintomi della depressione, ad es. stanchezza, disturbi del sonno, eccitazione, stati di ansia, stitichezza e bocca secca.

Se si verificano gravi effetti collaterali neurologici o psichici, Anafranil deve essere sospeso.

Pazienti anziani a partire dai 65 anni

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici. In sostanza: i pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli effetti anticolinergici, neurologici, psichici o cardiovascolari.

Poiché la loro capacità di metabolizzare ed eliminare i medicinali è legata all'età, questi pazienti presentano il rischio di un aumento delle concentrazioni plasmatiche anche a dosi terapeutiche.

Classi di frequenza

«Molto comune» ($\geq 1/10$), «comune» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «non comune» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «raro» ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), «molto raro» ($< 1/10\ 000$) incluse segnalazioni spontanee in seguito all'omologazione.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: alveolite allergica (polmonite) con o senza eosinofilia, reazioni sistemiche anafilattiche/anafilattoidi inclusa ipotensione.

Patologie endocrine

Molto comune: bocca secca, sudorazioni notturne, disturbi della minzione.

Comune: vampate di calore, midriasi.

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: guadagno ponderale.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: sonnolenza, stanchezza transitoria, esagitato interiore, appetito aumentato.

Comune: confusione associata a disorientamento e allucinazioni (in particolare nei pazienti geriatrici e nei pazienti affetti da Parkinson), stati di ansia, eccitazione, disturbi del sonno, mania, ipomania, aggressività, disturbi della memoria, sbadigli, alterazioni comportamentali, insonnia, incubi, depressione aggravata, disturbi della concentrazione.

Non comune: attivazione di sintomi psicotici.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: vertigine, tremore, cefalea, mioclonie.

Comune: vaneggiamento, disturbi del linguaggio, parestesie, debolezza muscolare, ipertonìa muscolare.

Non comune: crisi convulsive, atassia.

Molto raro: alterazioni dell'EEG, iperpiressia, sintomi extrapiramidali (anche discinesia tardiva), piressia medicamentosa, sindrome maligna da neurolettici.

Patologie dell'occhio

Molto comune: disturbi dell'accomodazione, visione annebbiata.

Molto raro: glaucoma.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie cardiache

Comune: tachicardia sinusale, palpitazioni, alterazioni dell'ECG clinicamente irrilevanti nei soggetti con funzionalità cardiaca nella norma (ad es. alterazioni dell'intervallo ST o dell'onda T).

Non comune: aritmie, aumento della pressione arteriosa.

Molto raro: disturbi della conduzione (ad es. ingrandimento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT, alterazioni dell'intervallo PQ, blocco di branca), torsioni di punta in caso di ipokaliemia.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: stitichezza.

Comune: nausea.

Non comune: vomito, disturbi gastrointestinali, diarrea, anoressia, patologie del gusto.

Patologie epatobiliari

Comune: transaminasi aumentate.

Molto raro: epatite con o senza itterizia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: reazioni cutanee allergiche (esantema, orticaria), fotosensibilità, prurito.

Molto raro: perdita di capelli.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: ritenzione idrica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: disturbi della libido e della potenza.

Non comune: galattorrea, ingrossamento delle ghiandole mammarie.

Patologie sistemiche

I sintomi seguenti si verificano occasionalmente in seguito all'interruzione improvvisa del trattamento o alla riduzione della dose: nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, insonnia, cefalea, nervosismo, sensazione di ansia (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Effetti indesiderati dopo l'introduzione sul mercato

I seguenti effetti indesiderati sono stati individuati in base a segnalazioni spontanee dopo l'omologazione. Poiché non si conoscono le dimensioni della popolazione esposta di tali segnalazioni, non è possibile formulare affermazioni affidabili sulla loro frequenza.

Patologie del sistema nervoso: sindrome serotoninergica, sintomi extrapiramidali (incl. acatisia e discinesia tardiva).

Patologie del sistema muscoloscheletrico: rabdomiolisi (come complicazione della sindrome neurolettica maligna).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: mancanza di eiaculazione, eiaculazione ritardata.

Esami diagnostici: livello di prolattina aumentato nel sangue.

Effetto di classe

Studi epidemiologici condotti principalmente in pazienti a partire dai 50 anni mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti che ricevono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch

Posologia eccessiva

Segni e sintomi

I primi segni e sintomi di sovradosaggio da Anafranil sono simili a quelli riscontrati con altri antidepressivi triciclici. Le principali complicanze sono disturbi della funzionalità cardiaca e disturbi neurologici. Nei bambini, qualsiasi ingestione accidentale deve essere considerata come grave e potenzialmente letale, indipendentemente dalla quantità ingerita.

I sintomi si manifestano generalmente entro 4 ore dall'ingestione e raggiungono la massima gravità dopo circa 24 ore. A causa dell'assorbimento ritardato (effetto anticolinergico), della lunga emivita e della circolazione enteroepatica del medicamento, il paziente può essere dichiarato fuori pericolo solo dopo 4–6 giorni.

In relazione al sovradosaggio da Anafranil compresse a rilascio prolungato, sono stati segnalati rari casi di bezoari da medicinali (accumuli di sostanze non digerite o indigeste) di vari livelli di gravità, inclusi casi fatali. I bezoari da medicinali possono essere radiopachi, consentendo la conferma radiologica (radiografia o TC) ma non l'esclusione di tale diagnosi. La formazione di un bezoario da medicinali può causare un rilascio e un assorbimento lenti ma costanti della clomipramina, che possono a loro volta portare a complicanze da sovradosaggio, incluso il decesso, dopo qualche ora dall'ingestione del medicamento e da un trattamento iniziale con lavanda gastrica e carbone attivo. Poiché la lavanda gastrica può risultare inefficace nonché aumentare ulteriormente le concentrazioni sistemiche del medicamento, in determinati pazienti è opportuno considerare la rimozione fisica del bezoario da medicinali mediante intervento endoscopico o chirurgico. Data la rarità di tali casi, non sono disponibili dati clinici sufficienti per determinare un trattamento ottimale che tenga conto anche delle dimensioni e della posizione del bezoario da medicinali, dei sintomi e delle condizioni dei pazienti così come delle concentrazioni del medicamento.

Sistema nervoso centrale: sonnolenza, stupore, coma, atassia, esagitato, agitazione, iperreflessia, rigidità muscolare, movimenti atetosici e coreici, convulsioni. Sono stati inoltre

osservati sintomi potenzialmente riconducibili alla sindrome serotoninergica, come iperpiressia, mioclono, vaneggiamento e coma.

Sistema cardiovascolare: ipotensione, tachicardia, aritmie, prolungamento del QTc, disturbi della conduzione, shock, insufficienza cardiaca; molto raro: arresto cardiaco.

Possono inoltre verificarsi depressione respiratoria, cianosi, vomito, piressia, midriasi, sudorazioni notturne nonché oliguria o anuria.

Trattamento

Non è disponibile un antidoto specifico. Il trattamento è essenzialmente sintomatico e di supporto.

Se si sospetta un sovradosaggio da Anafranil, sono in ogni caso necessari il ricovero in ospedale e un attento monitoraggio per un periodo di almeno 72 ore, soprattutto nei bambini.

In caso di avvelenamento con elevate dosi di antidepressivi triciclici, è indicata la decontaminazione primaria con carbone attivo o una lavanda gastrica entro un'ora dall'ingestione di preparati non retard. In caso di preparati retard, tali misure dovrebbero essere adottate solo dopo una valutazione clinica e diagnostica della possibile presenza di un bezoario da medicinali; infatti, se il bezoario è presente, l'uso di carbone attivo e il ricorso alla lavanda gastrica potrebbero aggravare ulteriormente il sovradosaggio.

A causa dell'elevato potenziale convulsivo, il carbone attivo è preferibile alla lavanda gastrica. In caso di avvelenamento grave o riduzione dei riflessi protettivi, il paziente deve essere preventivamente intubato. Il metodo di decontaminazione più appropriato per i preparati retard è l'irrigazione ortograde del colon mediante una soluzione a base di polietilenglicole equilibrata elettroliticamente (ad es. la soluzione di Fordtran).

La somministrazione orale ripetuta di carbone attivo può essere efficace per accelerare l'eliminazione (decontaminazione secondaria) di alcuni antidepressivi triciclici. L'emodialisi per la decontaminazione secondaria non è efficace.

In caso di ipotensione arteriosa e/o aritmie ventricolari con ingrandimento del complesso QRS nell'ECG (> 100 msec), è indicato il trattamento con bicarbonato di sodio (1 mmol/kg) in bolo o infusione breve (5 min). Tale trattamento può essere ripetuto fino all'aumento della pressione arteriosa e al miglioramento delle alterazioni dell'ECG, ma non oltre un pH arterioso di 7.55. Può essere eventualmente indicata la somministrazione aggiuntiva di lidocaina per via endovenosa. In caso di bradiaritmie, è indicato l'inserimento di un pacemaker provvisorio. In caso di tachicardia ventricolare polimorfa del tipo torsione di punta: somministrazione di solfato di magnesio da 0.5 a 1.5 g e.v. sotto forma di iniezione singola.

In caso di crisi convulsive: trattamento con una benzodiazepina e.v.

In caso di coma e/o insufficienza respiratoria: intubazione e respirazione assistita.

Iperventilazione per aumentare il pH arterioso solo in assenza di somministrazione concomitante di bicarbonato (rischio di alcalosi massiva).

La piridostigmina e la fisostigmina per il trattamento dei sintomi anticolinergici periferici e centrali sono controindicate a causa dei loro effetti sulla funzionalità cardiaca.

Proprietà/Effetti

Codice ATC

N06AA04

Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'effetto terapeutico di Anafranil si basi sulla sua capacità di inibire la ricaptazione neuronale della noradrenalina (NA) e della serotonina (5-HT) rilasciate nella fessura sinaptica, dove l'inibizione della captazione della 5-HT costituisce la componente dominante dell'azione del medicamento. Anafranil presenta proprietà alfa-1-adrenolitiche, anticolinergiche, antistaminiche e antiserotoninergiche (blocco dei recettori 5-HT-2).

Farmacodinamica

Anafranil agisce sulla sindrome depressiva e in particolare sui suoi tratti caratteristici quali l'inibizione psicomotoria, i disturbi dell'umore e l'ansia. L'inizio dell'azione di solito avviene dopo 2–3 settimane di trattamento.

Oltre alla sua azione antidepressiva, Anafranil esercita un effetto specifico sui disturbi ossessivo-compulsivi.

In presenza di dolore cronico con o senza causa somatica, è probabile che Anafranil agisca facilitando la trasmissione neuronale della serotonina e della noradrenalina.

Efficacia clinica

Non sono disponibili dati in merito.

Farmacocinetica

Assorbimento

In seguito all'assunzione orale, la clomipramina viene assorbita completamente. La clomipramina mostra una farmacocinetica dose-dipendente a dosi comprese tra 25 e 150 mg.

A causa della sua metabolizzazione in N-desmetilclomipramina (DMC, metabolita attivo) durante il primo passaggio epatico, la biodisponibilità sistemica della clomipramina (CP) immodificata viene ridotta di circa il 50%.

L'ingestione di cibo non influisce in modo significativo sulla biodisponibilità della clomipramina. Tuttavia, si può verificare un lieve ritardo dell'inizio dell'assorbimento e, di conseguenza, un prolungamento del tempo al raggiungimento dell'assorbimento massimo. Le compresse rivestite con film e le compresse a rilascio prolungato sono bioequivalenti in termini di quantità assorbita.

La dose giornaliera da 75 mg, somministrata sotto forma di tre compresse rivestite con film da 25 mg/die o sotto forma di una compressa a rilascio prolungato da 75 mg/die, si traduce in concentrazioni allo stato di equilibrio dinamico comprese tra 20 e 175 ng/ml.

Le concentrazioni allo stato di equilibrio dinamico del metabolita attivo desmetilclomipramina seguono un andamento simile. Tuttavia, alla dose giornaliera di 75 mg di Anafranil, la concentrazione del metabolita supera del 40–85% quella della clomipramina.

Distribuzione

La clomipramina si lega alle proteine per il 97.6%. Il volume apparente di distribuzione è pari a circa 12–17 l/kg di peso corporeo. Nel liquido cerebrospinale, la concentrazione è pari a circa

il 2% della concentrazione plasmatica. La clomipramina viene escreta nel latte materno in concentrazioni paragonabili a quelle ottenute nel plasma e attraversa la barriera placentare.

Metabolismo

La via metabolica primaria della clomipramina è costituita dalla demetilazione nel metabolita attivo N-desmetilclomipramina, che può essere formato da diversi enzimi P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. Inoltre, la clomipramina e la N-desmetilclomipramina vengono idrossilate, rispettivamente, in 8-idrossi-clomipramina e 8-idrossi-N-desmetilclomipramina, nonostante la conoscenza della loro attività *in vivo* sia limitata. La clomipramina viene inoltre idrossilata in posizione 2 e la N-desmetilclomipramina può essere ulteriormente demetilata in di-desmetilclomipramina. I metaboliti 2- e 8-idrossi vengono escreti principalmente sotto forma di glucuronidi nelle urine.

L'eliminazione dei due componenti attivi clomipramina e N-desmetilclomipramina, mediante la formazione di 2- e 8-idrossiclomipramina, viene catalizzata dal CYP2D6. Come per la debrisoquina, l'idrossilazione della clomipramina e della desmetilclomipramina è di origine genetica. Ciò può comportare concentrazioni elevate di desmetilclomipramina nei pazienti che metabolizzano lentamente la debrisoquina; la concentrazione di clomipramina, invece, è influenzata in forma minore da tale fenomeno.

Eliminazione

La clomipramina viene eliminata dal sangue con un'emivita media di 21 ore (range: 12–36 ore) mentre la desmetilclomipramina viene eliminata con un'emivita media di 36 ore.

Circa due terzi di una singola dose di clomipramina vengono escreti sotto forma di coniugati idrosolubili nelle urine e circa un terzo nelle feci. La clomipramina immodificata e la desmetilclomipramina escrete nelle urine corrispondono rispettivamente a circa il 2% e lo 0.5% della dose.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Pazienti anziani: a causa della ridotta clearance metabolica, le concentrazioni plasmatiche di clomipramina ottenute sono più elevate nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani, indipendentemente dalla dose somministrata.

Insufficienza epatica: la clomipramina viene metabolizzata dagli enzimi CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2.

Dati preclinici

Tossicità cronica

Negli studi condotti sulla tossicità cronica sono stati osservati aspermatogenesi, calcificazione e atrofia dei testicoli, alterazioni epatiche (vacuolizzazione e infiltrazione adiposa, infiammazione, ipertrofia), depositi di fosfolipidi nei polmoni e alterazioni arteriosclerotiche nei polmoni e nei testicoli.

Mutagenicità

La clomipramina non è stata studiata in modo adeguato per la mutagenicità. Oltre ai risultati negativi *in vitro*, la clomipramina ha mostrato un effetto mutageno negli studi sulla drososila. Il significato di questi risultati per l'impiego clinico non è ancora chiaro.

Cancerogenicità

In uno studio a lungo termine sui ratti della durata di 2 anni non è stata riscontrata alcuna evidenza di un effetto cancerogeno della clomipramina.

Tossicità per la riproduzione

Nei ratti trattati con dosi orali massime di 24 mg/kg, non sono stati riscontrati effetti avversi sulla capacità riproduttiva, incluse la fertilità maschile e quella femminile.

Negli studi condotti sugli animali per valutare lo sviluppo embriofetale, non sono stati osservati effetti teratogeni. Nei topi e nei ratti, è stata rilevata evidenza di embriotossicità (aumento dell'embrioletalità).

Con la somministrazione prenatale e durante la fase di allattamento, la clomipramina può causare disturbi comportamentali nella prole.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le compresse rivestite con film e le compresse a rilascio prolungato al riparo dall'umidità e a temperature non superiori a 25°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

32 934, 44 815 (Swissmedic)

Confezioni

Anafranil 10 mg: compresse rivestite con film da 10 mg: 30 e 200. [B]

Anafranil 25 mg: compresse rivestite con film da 25 mg: 30 e 200. [B]

Anafranil SR 75 mg: compresse a rilascio prolungato da 75 mg: 20 e 100. [B]

Titolare dell'omologazione

Farmaceutica Teofarma Suisse SA, 6900 Lugano

Stato dell'informazione

Maggio 2024