

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Anafranil 10 mg og 25 mg drasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder klomipraminhydroklorid 10 mg eller 25 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt:

10 mg tabletter inneholder 33 mg laktosemonohydrat og 28 mg sukrose.

25 mg tabletter inneholder 15 mg laktosemonohydrat og 17 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert.

10 mg: Lysegul, trekantet tablett som er utbuet på begge sider.

Høyde: 5,8 mm. Tykkelse: 3,3 mm. Vekt: 90 mg.

25 mg: Lysegul, rund tablett som er utbuet på begge sider.

Høyde: 5,8 mm. Tykkelse: 3,3 mm. Vekt: 90 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Depresjon. Obsessive tilstander. Panikksyndrom. Forsøksvis ved assosierte symptomer ved narkolepsi (katapleksi, hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyse).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Individuell dosering. Forsiktig doseøkning til laveste effektive dose. Effekt inntreffer vanligvis etter 2-3 uker. Behandlingsvarigheten skal tilsvare den depressive fases lengde, eller dersom denne ikke er kjent, i minst 2 måneder.

For å forhindre mulig forlengelse av QTc og serotonerg toksisitet bør anbefalt dosering av Anafranil følges. Doseøkninger må foretas med forsiktighet dersom legemidler som forlenger QT-intervallet eller andre serotonerge legemidler administreres samtidig (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Brå seponering av behandling med Anafranil bør unngås på grunn av mulige abstinenssymptomer. Doseringen bør derfor trappes gradvis ned etter jevnlig bruk i lang tid og pasienten bør overvåkes nøye når behandling med Anafranil seponeres, se også pkt. 4.4 og 4.8.

Depresjon og obsessive tilstander

Initialt 50-75 mg/dag (25 mg 2-3 ganger daglig). Dosen forhøyes trinnvis under første behandlingsuke opp til 100-150 mg daglig. I vanskelige tilfeller kan dosen økes til maksimalt 250 mg daglig. Etter

tydelig bedring av tilstanden forsøkes dosereduksjon til en vedlikeholdsdose som vanligvis ligger på 50-100 mg daglig.

Panikksyndrom

Initialt 10 mg daglig. Gradvis økning til klinisk effekt, vanligvis 10 mg hver annen eller tredje dag. Det er store individuelle forskjeller, men vanlig daglig dose ligger i området 25 til 100 mg, om nødvendig 150 mg. Behandlingen er langvarig (minst 6 måneder), men dosen kan ofte senkes suksessivt.

Narkolepsi

Initialt 25 mg om kvelden, eventuelt økning til 75-100 mg om kvelden.

Eldre pasienter og ungdom

Eldre pasienter (over 65 år) og ungdom viser generelt sterkere respons på Anafranil enn mellomliggende aldersgrupper. Anafranil bør derfor brukes med forsiktighet hos eldre og ungdom. Initialt 10 mg daglig. Dosen økes gradvis i løpet av 10 dager til 30-50 mg pr. dag og opprettholdes under hele behandlingsperioden.

Det er ingen erfaring tilgjengelig på bruk til barn under 5 år. Hos barn og ungdom er det ikke tilstrekkelige data på sikkerhet og effekt av Anafranil i behandlingen av depressive stadier av varierende etiologi og symptomatologi, panikkanfall og katapleksi som ledsager narkolepsi. Bruk av Anafranil til barn og ungdom under 18 år ved disse indikasjonene er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Anafranil kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller tricykliske antidepressiva av dibenzazepingruppen. Samtidig behandling med uselektive MAO-hemmere eller selektive, reversible MAO-A-hemmere som moklobemid (se pkt. 4.5). Nylig gjennomgått hjerteinfarkt. Medfødt forlenget QT-syndrom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser Anafranil forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år. Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Hos disse pasientene bør endring av terapeutisk regime, inkl. muligheten for å slutte med legemidlet, vurderes, spesielt om disse endringene er alvorlige, oppstår plutselig, eller ikke var en del av pasientens kjente symptomer (se også Seponering av behandlingen i pkt. 4.4).

Resepter på Anafranil bør være skrevet ut på minste pakning tabletter, for å redusere risikoen for overdose. Anafranil er assosiert med færre rapporter på død som følge av overdose enn andre trisykliske antidepressiva.

Bruk hos barn og unge under 18 år

Anafranil bør ikke brukes i behandlingen av depresjon hos barn og unge under 18 år. Studier på depresjon i denne aldersgruppen viste ingen gunstig effekt for denne legemiddelklassen. Studier på andre klasser av antidepressiva som SSRI og SNRI har vist risiko for selvmord, selvskading og fiendtlighet relatert til disse medikamentene. Denne risikoen kan ikke utelukkes for Anafranil. I tillegg er Anafranil assosiert med en risiko for kardiovaskulære bivirkninger i alle aldersgrupper. Videre foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn på vekst, modning samt kognitiv og adferdsutvikling. (Se også pkt. 4.8 og pkt. 4.9).

Andre psykiatriske effekter

Mange pasienter med panikklidelse opplever sterkere angst i begynnelsen av behandlingen med Anafranil (se pkt. 4.2). Denne paradoksale initiale angstøkningen er mest uttalt de første dagene, og avtar vanligvis gradvis i løpet av to ukers behandling.

Aktivering av psykoser er i enkelte tilfeller observert hos pasienter med schizofreni behandlet med trisykliske antidepressiva.

Hypomane eller maniske episoder er også rapportert i depressiv fase hos pasienter med sykkelig affektiv lidelse som behandles med trisykliske antidepressiva. I slike tilfeller kan det være nødvendig å redusere Anafranildosen eller seponere preparatet og gi et antipsykotisk middel. Etter slike episoder kan Anafranil i lav dose gjeninnsettes om nødvendig.

Hos predisponerte pasienter kan trisykliske antidepressiva forårsake medikamentelt utløst (deliriske) psykoser, spesielt om natten. Disse forsvinner i løpet av et par dager etter seponering.

Kardiovaskulære lidelser

Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med kardiovaskulær lidelse, spesielt pasienter med kardiovaskulær insuffisiens, ledningsforstyrrelser (f.eks. AV-blokk grad I-III), eller arytmier. Disse pasientene bør følges opp med monitorering av hjerterfunksjonen og EKG.

Spesielt ved doser > terapeutiske doser eller plasmakonsentrasjoner > terapeutiske plasmakonsentrasjoner av klomipramin kan det være risiko for QTc-forlengelse og torsades de pointes. Dette er rapportert ved samtidig administrering med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIs) eller serotonin og noradrenerge reopptakshemmere (SNRIs). Samtidig administrering av legemidler som kan forårsake akkumulering av klomipramin bør derfor unngås. Samtidig administrering av legemidler som kan forlenge QTc-intervallet bør også unngås (se pkt. 4.2 og 4.5). Videre er hypokalemi en risikofaktor for QTc-forlengelse og torsades de pointes. Hypokalemi bør derfor behandles før behandlingsstart (se pkt. 4.2 og 4.5).

Før oppstart av behandlingen med Anafranil er det anbefalt å kontrollere blodtrykket, fordi pasienter med postural hypotensjon eller labil sirkulasjon kan oppleve blodtrykksfall.

Serotonergt syndrom

Pga. risikoen for utvikling av serotonerg toksisitet bør anbefalte doser følges. Samtidig administrering av klomipramin og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer),

trisykliske antidepressiva, buprenorfin/opioider eller litium kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet, gastrointestinale symptomer, hypertermi, myoklonus, agitasjon, krampeanfoll, delirium og koma.

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

En utvaskingsperiode på to til tre uker anbefales før og etter behandling med fluoksetin.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Kramper

Trisykliske antidepressiva er kjent for å senke krampeterskelen og Anafranil skal derfor brukes med stor forsiktighet hos pasienter med epilepsi og andre predisponerende faktorer, f.eks. hjerneskade av ulik etiologi, samtidig bruk av neuroleptika eller nedtrapping av alkohol eller legemidler med antikonvulsiv effekt (f.eks. benzodiazepiner). Det ser ut til at forekomsten av kramper er doserelatert. Anbefalt daglig dose bør derfor ikke overskrides.

Som for andre trisykliske antidepressiva, bør Anafranil kun gis med samtidig elektrosjokkbehandling under nøye overvåking.

Antikolinerge effekter

Pga. preparatets antikolinerge egenskaper, bør Anafranil brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt økt intraokulært trykk, trangvinklet glaukom eller urinretensjon (f.eks. prostatabesvær).

Nedsatt tårevæskeproduksjon og akkumulering av mukoid sekresjon som følge av antikolinerg effekt av trisykliske antidepressiva, kan forårsake skade på corneaepitel ved bruk av kontaktlinser.

Spesielle behandlingsgrupper

Pga. risikoen for hypertensive kriser, må forsiktighet utvises når trisykliske antidepressiva gis til pasienter med alvorlig leversykdom og svulster i binyremargen (f.eks. feokromocytom, neuroblastom).

Forsiktighet bør utvises ved hyperthyreoidisme eller samtidig behandling med thyreoideapreparater pga. muligheten for kardial toksisitet.

Regelmessig kontroll av leverenzymnivåene anbefales hos pasienter med leversykdom.

Gis med forsiktighet til pasienter med kronisk obstipasjon. Trisykliske antidepressiva kan forårsake paralytisk ileus, spesielt hos eldre og sengeliggende pasienter.

Hos eldre pasienter kan trisykliske antidepressiva forårsake medikamentelt utløst (delirisk) psykose, spesielt om natten. Dette forsvinner i løpet av få dager etter seponering av legemidlet.

Økt insidens av dental karies er rapportert ved langvarig behandling med trisykliske antidepressiva. Regelmessig kontroll av tannstatus anbefales.

Telling av hvite blodlegemer

Selv om endringer i antall hvite blodlegemer er rapportert kun i enkelte tilfeller, anbefales periodiske tellinger og monitorering av symptomer som feber og sår hals, spesielt de første månedene av behandlingen og ved langvarig behandling.

Anestesi

Før generell eller lokal anestesi skal det være kjent at pasienten står på Anafranil (se pkt. 4.5).

Seponering av behandlingen

Unngå brå seponering pga. at mulige bivirkninger kan oppstå. Dersom det blir bestemt at behandlingen skal seponeres må legemidlet trappes ned så raskt som mulig, men med hensyn til at brå seponering kan være assosiert med visse symptomer (se pkt. 4.8 for beskrivelse av risiko ved seponering av Anafranil).

Andre innholdsstoffer

Anafranil tabletter inneholder laktose og sukrose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, fruktoseintoleranse, total laktasemangel, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Klomipramin elimineres hovedsakelig ved metabolisering. Hovedmetabolismeveien er demetylering til den aktive metabolitten N-desmetylklomipramin etterfulgt av hydroksylering og videre konjugering av både N-desmetylklomipramin og morsubstansen. Flere cytokrom P450 isoenzymer er involvert i demetyleringen, hovedsakelig CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2. Eliminering av både morsubstansen og den aktive metabolitten skjer ved hydroksylering som katalyseres av CYP2D6.

Interaksjoner som medfører kontraindikasjon

MAO-hemmere

MAO-hemmere som også er potente CYP2D6-hemmere *in vivo* (f.eks. moklobemid) er kontraindisert ved samtidig bruk med klomipramin (se pkt. 4.3). MAO-hemmere skal seponeres minst 2 uker før behandling med Anafranil starter, pga. risiko for alvorlige symptomer som hypertensive kriser, hypertermi og andre symptomer på serotonergt syndrom som f.eks. myoklonus, agitasjonsanfall, delirium og koma. Tilsvarende skal Anafranil seponeres minst to uker før behandling med MAO-hemmer starter. I begge tilfeller bør Anafranil eller MAO-hemmeren gis i initialt lave, gradvis økende doser, og effekten bør monitoreres.

Det ser imidlertid ut til at behandling med Anafranil kan starte allerede 24 timer etter avsluttet behandling med en reversibel MAO-A-hemmer, som f.eks. moklobemid, mens omvendt, hvis MAO-A-hemmeren skal gis etter Anafranil, må 14 dagers grensen overholdes.

Interaksjoner som medfører at samtidig bruk ikke anbefales

Antiarytmika

Antiarytmika (f.eks. kinidin og propafenon) som er potente hemmere av CYP2D6 bør ikke brukes i kombinasjon med trisykliske antidepressiva.

Diuretika

Bruk av diuretika kan føre til hypokalemi som videre kan øke risikoen for QTc-forlengelse og torsades de pointes. Hypokalemi bør derfor behandles før behandlingsstart med Anafranil (se pkt. 4.4).

SSRI

SSRIer som er hemmere av CYP2D6 (f.eks. fluoksetin, paroksetin eller sertralin) kan gi økt konsentrasjon av klomipramin og medføre tilhørende bivirkninger. Det samme gjelder for hemmere av andre CYP isoenzymer som CYP1A2 og CYP 2C19 (f.eks. fluvoksamin). Ved samtidig administrering av fluvoksamin økte serumnivået av klomipramin ved "steady state" 4 ganger (serumnivået av N-desmetylklomipramin ble halvert). Se pkt. 4.4.

Serotonerge legemidler

Risiko for serotonergt syndrom øker ved samtidig bruk av serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer), trisykliske antidepressiva, buprenorfin/opioider eller litium (se pkt. 4.4).

En utvaskingsperiode på to til tre uker anbefales før og etter behandling med fluoksetin.

Interaksjoner som bør vurderes

Interaksjoner som medfører økt effekt av Anafranil

Samtidig administrering av CYP2D6-hemmere kan medføre opptil 3 ganger økt konsentrasjon av begge aktive komponenter hos pasienter som er raske debrisoquin/spartein-omsettere og dermed konvertere dem til fenotypen langsomme omsettere. Samtidig administrering av CYP1A2, CYP2C9 og CYP3A4-hemmere forventes å gi økt konsentrasjon av klomipramin og redusert konsentrasjon av N-desmetylklomipramin. Dette vil ikke nødvendigvis påvirke den totale farmakologien.

Terbinafin

Samtidig administrering av Anafranil og det orale antifugale legemidlet terbinafin, en sterk hemmer av CYP2D6, kan resultere i økt eksponering og akkumulering av klomipramin og dens N-demetylerede metabolitt. Derfor kan dosejustering av Anafranil være nødvendig når det gis samtidig med terbinafin.

Cimetidin

Samtidig administrering med histamin (H₂)-reseptorantagonisten cimetidin (hemmer av flere P450-enzymmer, inkludert CYP2D6 og CYP3A4) kan øke plasmakonsentrasjonen av trisykliske antidepressiva. I slike tilfeller må derfor dosen av trisykliske antidepressiva reduseres.

Orale antikonseptiva

Det foreligger ingen dokumentasjon på interaksjon mellom klomipramin (25 mg/døgn) og orale antikonseptiva (etinylostradiol 15 mikrog/døgn eller 30 mikrog/døgn). Østrogen er ikke kjente hemmere av CYP2D6, det viktigste enzymet i omdanning av klomipramin, og interaksjon er derfor ikke forventet. Selv om det er observert noen få tilfeller av økt terapeutisk respons og bivirkninger ved samtidig bruk av høydose østrogen (50 mikrog/døgn) og det trisykliske antidepressivumet imipramin, er det uklart om dette har relevans for samtidig bruk av klomipramin og lavdose østrogen. Det anbefales at terapeutisk respons av trisykliske antidepressiva monitoreres ved behandling med høydose østrogen (50 mikrog/døgn) for å vurdere om dosejustering er nødvendig.

Antipsykotika

Samtidig behandling med neuroleptika (f.eks. fentiaziner) kan gi økt plasmanivå av trisykliske antidepressiva, lavere krampeterskel og krampeanfallet. Kombinert med tioridazin kan føre til alvorlige hjertearytmier.

Metylfenidat

Metylfenidat (f.eks. Ritalin) kan også potensielt gi økt konsentrasjon av trisykliske antidepressiva ved å hemme metabolismen. Det kan være nødvendig å redusere dosen av det trisykliske antidepressivumet.

Valproat

Valproat hemmer CYP2C og UGT-enzymene. Samtidig bruk med klomipramin kan resultere i økte serumnivåer av klomipramin og desmetylklomipramin.

Grapefrukt, grapefruktjuice eller tranebærjuice

Grapefrukt, grapefruktjuice eller tranebærjuice kan øke plasmakonsentrasjonen av klomipramin.

Interaksjoner som kan redusere effekten av Anafranil

Rifampicin og antiepileptika

CYP3A- og CYP2C-indusere, som rifampicin og antikonvulsiva (f.eks. barbiturater, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin), kan redusere konsentrasjonen av klomipramin fordi samtidig administrering av legemidler som er kjente indukere av cytokrom P450-enzymene, særlig CYP3A4, CYP2C19 og/eller CYP1A2 kan akselerere metabolismen og redusere effekten av Anafranil.

Sigarettøyking

Kjente indukere av CYP1A2 (f.eks. nikotin/komponenter i sigarettøyk) reduserer plasmakonsentrasjonen av trisykliske legemidler. Hos sigarettøykere ble plasmakonsentrasjonen ved "steady state" halvert sammenlignet med ikke-røykere (ingen endring i N-desmetylklomipramin).

Kolestyramin og kolestipol

Samtidig bruk av ionbytterende resiner som kolestyramin eller kolestipol kan redusere plasmanivået av klomipramin. Klomipramin skal gis minst 2 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner.

Johannesurt

Samtidig bruk av johannesurt kan redusere plasmakonsentrasjonen av klomipramin,

Interaksjoner som kan påvirke andre legemidler

Antikolinerge stoffer

Trisykliske antidepressiva kan potensierte effekten av antikolinerge stoffer (f.eks. fenolthiazin, antiparkinsonmidler, antihistaminer, atropin og biperiden) på øyet, sentralnervesystemet, mage-tarm og blære.

Antiadrenergika

Anafranil kan redusere effekten av guanetidin, betamidin, reserpin, klonidin og alfa-metyldopa. Samtidig behandling av hypertensjon bør gis i form av andre antihypertensiva, f.eks. vasodilatorer eller betablokkere.

CNS-hemmere

Trisykliske antidepressiva kan potensierte effekten av alkohol og andre CNS-depressive stoffer (f.eks. barbiturater, benzodiazepiner og generelle anestetika).

Sympatomimetika

Anafranil kan potensierte kardiovaskulære effekter av adrenalin, noradrenalin, isoprenalin, efedrin og fenylefrin (f.eks. lokalanestetika).

Antikoagulanter

Noen trisykliske antidepressiva kan forsterke den antikoagulerende virkningen av kumariner, som warfarin, ved å hemme deres omdanning (CYP2C9). Det er ikke vist at klomipramin hemmer metabolismen av antikoagulantia som warfarin, men nøye monitorering av protrombin i plasma anbefales ved samtidig bruk med legemidler i denne gruppen.

Klomipramin er også en *in vitro* ($K_i = 2.2$ mikromol) og *in vivo* hemmer av CYP2D6 aktivitet (sparteinoksidering) og kan derfor øke konsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig omdannes via CYP2D6 hos raske omsettere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrenset mengde data fra bruk av Anafranil hos gravide kvinner. Enkeltrapporter har vist en mulig sammenheng mellom bruk av trisykliske antidepressiva og forstyrrelser i fosterutviklingen. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men slike resultater betyr ikke

nødvendigvis fravær av skadelige effekter på humane fostre. Anafranil bør kun brukes under graviditet dersom fordelene ved behandling oppveier en mulig risiko for fosteret.

Spedbarn, hvis mødre har brukt trisykliske antidepressiva inntil fødselen, har vist abstinenssymptomer som dyspné, letargi, kolikk, irritabilitet, hypo- eller hypertensjon, samt tremor, spasmer eller kramper de første timer eller dager etter fødselen. I siste del av svangerskapet skal Anafranil bare brukes på streng indikasjon. For å unngå abstinenssymptomer hos den nyfødte bør preparatet om mulig seponeres gradvis senest 7 uker før forventet termin.

Amming

Klomipramin går over i morsmelk i små mengder. Det er ukjent om barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen humane data. Dyrestudier har ikke vist effekter på fertilitet hos han- eller hunrotter ved orale doser opptil 24 mg/kg (5 ganger maksimalt anbefalt human dose).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas å påvirke evnen til å kjøre bil. Pasienten må informeres om at bivirkninger som tåkesyn og nevrologiske- og psykiatriske lidelser (for eksempel somnolens, konsentrasjonsforstyrrelser, forvirring, desorientering, forverring av depresjon, delirium osv (se pkt 4.8)) kan forekomme. I slike tilfeller skal pasienten ikke kjøre bil, betjene maskiner eller utføre andre oppgaver som krever stor årvåkenhet. Pasientene skal også advares mot at alkohol og andre legemidler kan forsterke disse effektene (se pkt. 4.5).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner ved kontinuerlig behandling eller dosereduksjon. De korrelerer ikke alltid med plasmanivå eller dose. Det er ofte vanskelig å skille uønskede effekter fra symptomer på depresjon, f.eks. slapphet, søvnforstyrrelser, agitasjon, angst, konstipasjon og munntørrehet. Hvis alvorlige neurologiske eller psykiatriske reaksjoner opptrer, skal Anafranil seponeres.

Bivirkningene er listet opp etter frekvens under hver overskrift, de vanligste først. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100, <1/10), mindre vanlige (>1/1000, <1/100), sjeldne (>1/10000, <1/1000, svært sjeldne (<1/10000), inkl. isolerte tilfeller. Bivirkningene i tabellformat nedenfor er basert på kliniske studier og rapporter etter markedsføring.

Tabell 1 Bivirkninger oppsummert i tabellformat

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Svært sjeldne	Leukopeni, Agranulocytose, Trombocytopeni, Eosinofili
Endokrine sykdommer Svært sjeldne	Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige Vanlige	Økt appetitt Redusert appetitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Vanlige	Muskelsvakhet

Psykiatriske lidelser Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Ukjent	Rastløshet Forvirring (konfusjon), Desorientering, Hallusinasjoner (spesielt hos eldre pasienter og pasienter med Parkinsons sykdom), Angst, Agitasjon, Søvnforstyrrelser, Mani, Hypomani, Aggresjon, Depersonalisering, Forverret depresjon, Konsentrasjonsforstyrrelse, Søvnløshet, Mareritt, Delirium Aktivering av psykotiske symptomer Tendenser til selvmord og selvmordsrelatert adferd
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Svimmelhet, Tremor, Hodepine, Myoklonus, Somnolens Taleforstyrrelser, Parestesi, Hypertoni, Smaksforstyrrelser, Redusert hukommelse Kramper, Ataksi Hypertermi, Malignt nevroleptikasyndrom
Øyesykdommer Svært vanlige Vanlige Svært sjeldne	Akkomodasjonsforstyrrelser, Tåkesyn Mydriasis Glaukom
Sykdommer i øre og labyrint Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Sinus takykardi, Palpitasjoner, Klinisk irrelevante EKG forandringer (f.eks. ST og T forandringer) hos pasienter med normal hjertestatus Arytmier Ledningsforstyrrelser (f.eks. breddeøkende QRS-kompleks, forlenget QT-intervall, PQ-forandringer, grenblokk, torsade de pointes, særlig hos personer med hypokalemi, se pkt. 4.4 – Advarsler og forsiktighetsregler)
Karsykdommer Vanlige	Hetetokter, Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige Svært sjeldne	Gjesping Allergisk alveolitt (pneumonitt) med eller uten eosinofili
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Vanlige	Kvalme, Munntørrhet, Konstipasjon Brekninger, Gastrointestinale forstyrrelser, Diaré
Sykdommer i lever og galleveier Svært sjeldne	Hepatitt med eller uten utvikling av ikterus

Hud- og underhudssykdommer Svært vanlige Vanlige Svært sjeldne	Hyperhidrose Allergisk dermatitt (utslett, urticaria), Fotosensitive reaksjoner, Kløe Purpura, Håravfall (alopeci)
Sykdommer i nyre og urinveier Svært vanlige	Vannlatingsforstyrrelser, Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Svært vanlige Vanlige	Libido- og potensforstyrrelser Galaktoré, Forstørrelse av brystene
Forstyrrelser i immunsystemet Svært sjeldne	Anafylaktisk og anafylaktoid reaksjon inkl. hypotensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige	Utmattelse (fatigue), Ødemer (lokalt eller generalisert), Hyperpyreksi
Undersøkelser Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Vektøkning Forhøyede transaminaser Blodtrykksøkning EEG-forandringer

Bivirkninger fra spontane rapporter etter markedsføring (rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse):

Nevrologiske sykdommer

Ikke kjent frekvens: Serotonergt syndrom, ekstrapyramidale sykdommer (inkludert akatisi og tardiv dyskinesi).

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent frekvens: Ejakulasjonssvikt, forsinket ejakulasjon.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent frekvens: Rabdomyolyse (som en komplikasjon av nevroleptisk malignt syndrom).

Undersøkelser

Ikke kjent frekvens: Økt prolaktin i blodet

Ved brå seponering eller ved dosereduksjon, kan følgende symptomer ses: Kvalme, brekninger, magesmerte, diaré, insomnia, hodepine, nervøsitet og angst (se pkt 4.4).

Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med Anafranil behandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt 4.4)

Klasseeffekt

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført på pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Eldre

Eldre pasienter er spesielt følsomme for antikolinerge, neurologiske, psykiatriske eller kardiovaskulære effekter. Deres evne til å metabolisere og eliminere legemidler kan være redusert, hvilket gir økt risiko for forhøyede plasmakonsentrasjoner ved terapeutiske doser.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Vær oppmerksom på den store intoksikasjonsfaren ved trisykliske antidepressiva. Tegn og symptomer ved overdosering av Anafranil er likt med det som er rapportert for andre trisykliske antidepressiva. Hjerterforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser er hovedkomplikasjonene. Hos barn bør alt inntak anses for å være alvorlig og potensielt fatalt. Tegn og symptomer ses som regel i løpet av 4 timer etter inntak og når maks. alvorlighet etter 24 timer. Pga. forsinket absorpsjon, lang halveringstid og enterohepatisk sirkulasjon, kan pasienten være utsatt for risiko selv etter 4-6 dager.

Tegn og symptomer

Sentralnervøse: Søvnighet, sløvhhet, koma, ataksi, rastløshet, agitasjon, økte reflekser, muskelstivhet, choreoatetotiske bevegelser, kramper. Symptomer på serotonergt syndrom (f.eks. hypertermi, myoklonus, delirium og koma) kan også observeres. Sirkulatoriske: Hypotensjon, takykardi, arytmier, QTc-forlengelse og arytmier inkl. torsades de pointes, ledningsforstyrrelser, sjokk, hjertesvikt, i svært sjeldne tilfeller hjertestans. Respirasjonsdepresjon, cyanose, brekninger, feber, mydriasis, økt svettesekresjon, og oligo- eller anuri kan også forekomme.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot. Symptomatisk og supportiv behandling. Ved mistanke om overdose, spesielt hos barn, bør disse holdes under nøye observasjon, fortrinnsvis på sykehus, i minst 72 timer.

Ventrikkelskylling eller induserte brekninger anbefales hvis pasienten er våken. Hvis pasienten ikke er ved bevissthet, skal frie luftveier sikres før ventrikkelskylling. Brekninger skal ikke fremkalles. Disse tiltakene anbefales inntil 12 timer eller mer etter inntak, da de antikolinerge effektene av legemidlet kan forsinke magetømming. Administrering av aktivt kull kan redusere legemiddelabsorpsjonen.

Behandling av symptomer baseres på kontinuerlig monitorering av hjerterfunksjon, blodgasser og elektrolytter. Det kan være nødvendig med strakstiltak som antikonvulsiv behandling, kunstig respirasjon og gjenopplivning. Det er rapportert at fysostigmin kan gi alvorlig bradykardi, asystole og kramper, og anbefales ikke brukt. Hemodialyse og peritoneal dialyse er ineffektivt pga. de lave plasmakonsentrasjoner av klomipramin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Trisyklisk antidepressivum. Serotonin og noradrenalin reopptakshemmer (ikke-selektiv monoaminreopptakshemmer). ATC-kode: N06A A04.

Virkningsmekanisme

Ikke fullstendig klarlagt. Hemmer neuronalt gjenopptak av i første rekke serotonin (5-HT), men også noradrenalin (NA) i nerveterminalene. Anafranil har en rekke farmakologiske effekter som inkluderer alfa₁-adrenerge, antikolinerge og antihistaminerge effekter.

Farmakodynamiske effekter

Anafranil påvirker hele det depressive syndrom, men spesielt typiske trekk som psykomotorisk retardasjon, nedstemthet og angst. Klinisk respons ses vanligvis etter 2-3 ukers behandling. Anafranil

utøver også spesifikk effekt på obsessiv-kompulsiv sykdom distinkt fra antidepressiv effekt. Ved kronisk smerte med eller uten somatisk årsak, virker Anafranil antagelig ved å lette serotonerg og noradrenerg neurotransmisjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Klomipramin absorberes fullstendig fra mage-tarmkanalen etter oral administrering. Systemisk biotilgjengelighet av uendret klomipramin reduseres med ca. 50 % pga. first-pass metabolisme til den aktive metabolitten N-desmetylklomipramin. Etter administrering av en enkeltdose 25 mg tablett var gjennomsnittlig maksimum plasmakonsentrasjon (C_{max}) for klomipramin $63,37 \pm 12,71$ ng/ml (T_{max} $4,83 \pm 0,39$ t). 25 mg x 3 gir plasmakonsentrasjoner i området 20-175 ng/ml. "Steady-state" plasmakonsentrasjonen til den aktive metabolitten N-desmetylklomipramin følger samme mønster, men ligger 40-85 % høyere enn konsentrasjonen av klomipramin.

Distribusjon

Proteinbinding ca. 98 %. Distribusjonsvolum er 12-17 l/kg kroppsvekt. Konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken tilsvarer ca.

2 % av plasmakonsentrasjonen. Klomipramin krysser placenta, og konsentrasjonen i morsmelk tilsvarer konsentrasjonen i.

Biotransformasjon

Klomipramin metaboliseres hovedsakelig ved demetylering til den aktive metabolitten N-desmetylklomipramin. N-desmetylklomipramin kan dannes via flere P450 isoenzymer, primært CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2. Klomipramin og N-desmetylklomipramin hydroksyleres til 8-hydroxyklomipramin og 8-hydroxy- N-desmetylklomipramin. Klomipramin hydroksyleres også ved C2, og N-desmetylklomipramin kan videre demetyleres til didesmetylklomipramin. 2- og 8-hydroksymetabolittene utskilles primært som glukuronider i urinen. Elimineringen av de aktive komponentene klomipramin og N-desmetylklomipramin ved dannelsen av 2- og 8-hydroksymetabolitter katalyseres av CYP2D6.

Eliminering

Plasmahalveringstid for klomipramin er ca. 21 timer (12-36 timer), og for desmetylklomipramin ca. 36 timer. Ca. 2/3 av en enkeltdose utskilles i form av vannløselige konjugater i urin og ca. 1/3 i fæces. Mengden uomodannet klomipramin og desmetylklomipramin utskilt i urin er ca. 2 % og 0,5 % av administrert dose.

Effekt av mat

Mat har ingen signifikant påvirkning på farmakokinetikken til klomipramin. En liten forsinkelse i absorpsjonen kan bli observert når Anafranil gis samtidig med mat.

Linearitet/ikke-linearitet

Legemidlet følger doseproporsjonal farmakokinetikk over et doseintervall fra 25 til 150 mg.

Effekt av alder

Eldre pasienter eliminerer klomipramin langsommere enn yngre voksne pasienter. Det er videre rapportert terapeutiske "steady state" plasmakonsentrasjoner ved bruk av lavere doser. Klomipramin bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter.

Etnisk tilhørighet

Rase og etnisk tilhørighets påvirkningen på farmakokinetikken til klomipramin er ikke undersøkt i utstrakt grad. Metabolismen til klomipramin og dens aktive metabolitt er regulert av genetiske faktorer som fører til både langsom ("poor") og rask ("extensive") metabolisme av legemidlet og dets metabolitt. Metabolismen av klomipramin i den kaukasiske populasjonen kan ikke bli ekstrapolert til asiater, spesielt japanere og kinesere, på grunn av de uttalte forskjellene i metabolismen av klomipramin mellom disse to etniske gruppene.

Redusert nyrefunksjon: Farmakokinetiske effekter er ikke kjent.
Redusert leverfunksjon: Farmakokinetiske effekter er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet, karsinogenese og reproduksjonstoksisitet. Fosfolipidose og testikkelendringer vanligvis forbundet med trisykliske forbindelser er observert med klomipraminhydroklorid ved gjentatte doser høyere enn maksimalt anbefalt human daglig dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat, maisstivelse, hypromellose (hydroksypropylmetylcellulose), magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, talkum, kopovidon (vinylpyrrolidon-vinylacetat kopolymer), titandioksid (E171), sukrose, povidon (polyvinylpyrrolidon), jernoksid, gul (E172), makrogol 8000 (polyetylglykol 8000), mikrokrySTALLinsk cellulose.
25 mg tabletter inneholder også stearinsyre og glyserol (85%).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

10 mg: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

25 mg: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakninger inneholdende 100 tabletter (blisterbrett à 10 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: MTnr. 5757

25 mg: MTnr. 5467

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 mg:	8. august 1972
25 mg:	11. mars 1970

Dato for siste fornyelse: 10 mg:	2. juni 2009
25 mg:	2. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2024