

1. LEGEMIDLETS NAVN

Klomipramin Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Klomipramin Mylan 25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder klomipraminhydroklorid 10 mg eller 25 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Inneholder henholdsvis 42 mg og 32 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Depresjoner. 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 Klomipramin Mylan følges. Doseøkninger må foretas med forsiktighet dersom legemidler som forlenger QT-intervallet eller andre serotonerge legemidler administreres samtidig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Depresjon og obsessive tilstander:

Initialt 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, ofte i kombinasjon med benzodiazepin. Gradvis økning til klinisk effekt, vanligvis 10 mg hver 2. eller 3. dag, og samtidig gradvis seponering av benzodiazepin. Det er store individuelle forskjeller, men vanlig daglig dose ligger i området 25-100 mg, om nødvendig 150 mg. Behandlingen er langvarig (minst 6 måneder), men dosen kan ofte reduseres suksessivt.

Narkolepsi:

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

Eldre og pediatriske pasienter:

Eldre og ungdom viser generelt sterkere respons på klomipramin enn mellomliggende aldersgrupper. Klomipramin Mylan 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 <5 år. Hos barn og ungdom er det ikke tilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt av klomipramin i behandlingen av depressive stadier av varierende etiologi og symptomatologi, panikkanfall og katapleksi som ledsager narkolepsi. Bruk av klomipramin til barn og ungdom under 18 år ved disse indikasjonene er derfor ikke anbefalt.

Seponering

Brå seponering av behandling med Klomipramin Mylan bør unngås på grunn av mulige abstinenssymptomer. Doseringen bør derfor trappes gradvis ned etter regelmessig bruk over lang tid, og pasienten bør overvåkes nøye når behandling med klomipramin seponeres (se også pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller trisykliske antidepressiva av dibenzazepingruppen.
- Samtidig behandling med ikke-selektive 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 forbundet 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 Klomipramin Mylan forskrives for, kan også være forbundet 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 selvmordsrelatert 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 avsnittet "Seponering av behandlingen" i pkt. 4.4).

Resepter på Klomipramin Mylan bør være skrevet ut på minste pakning tabletter, for å redusere risikoen for overdosering. Klomipramin Mylan er forbundet med færre rapporter på død som følge av overdosering enn andre trisykliske antidepressiva.

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

Klomipramin Mylan bør ikke brukes til behandling av depresjon hos barn og ungdom under 18 år. Studier på depresjon i denne aldersgruppen har ikke vist fordelaktig effekt ved behandling med trisykliske antidepressiva. Studier med andre typer antidepressiva, som f.eks. SSRI/SNRIer, har vist at disse kan relateres til risiko for selvmord, selvskading og fiendtlighet. Denne risikoen kan heller ikke utelukkes for Klomipramin Mylan. I tillegg kan Klomipramin Mylan forårsake kardiovaskulære bivirkninger i alle aldersgrupper. Videre foreligger det ikke sikkerhetsdata ved langtidsbruk hos barn og ungdom med hensyn til vekst, modning, samt kognitiv utvikling og adferdsutvikling (se pkt. 4.8 og 4.9).

Andre psykiatriske effekter

Pasienter med panikklidelse kan oppleve sterkere angst i begynnelsen av behandlingen med klomipramin. 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 schizofrene pasienter behandlet med trisykliske antidepressiva.

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

Hos predisponerte og eldre pasienter kan trisykliske antidepressiva gi 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. Dette gjelder også eldre pasienter.

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 serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer). 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. Diuretika kan føre til hypokalemi. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med SSRIer eller diuretika (se pkt. 4.5).

Før behandling med klomipramin starter, anbefales det å kontrollere blodtrykket, da pasienter med postural hypotensjon eller labil sirkulasjon kan oppleve blodtrykksfall.

Serotonergt syndrom

Pga. risikoen for utvikling av serotonerg toksisitet bør anbefalte doser følges. Serotonergt syndrom kan oppstå når klomipramin administreres samtidig med serotonerge legemidler som SSRIer, SNRIer, trisykliske antidepressiva, litium eller visse opioider (slik som buprenorfin og beprenorfin/nalokson) (se pkt. 4.5). Symptomene på serotonergt syndrom kan være hypertermi, myoklonus, agitasjon,

krampeanfall, delirium og koma. En utvaskingsperiode på to til tre uker anbefales før og etter behandling med fluoksetin.

Kramper

Trisykliske antidepressiva er kjent for å senke krampeterskelen og klomipramin skal derfor brukes med stor forsiktighet hos pasienter med epilepsi og andre predisponerende faktorer, f.eks. hjerneskade av ulik etiologi, samtidig bruk av nevroleptika 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.

Nøye overvåking ved samtidig elektrosjokkbehandling.

Antikolinerge effekter

På grunn av preparatets antikolinerge egenskaper, bør klomipramin 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 pasientgrupper

På grunn av risikoen for hypertensive kriser, må forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med alvorlig leversykdom og svulster i binyremargen (f.eks. feokromocytom eller neuroblastom).

Forsiktighet bør utvises ved hyperthyreoidisme eller samtidig behandling med thyreoideapreparater på grunn av 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 paralyisert 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 blodceller

Selv om endringer i antall hvite blodceller 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 klomipramin (se pkt. 4.5).

Seponering av behandlingen

Unngå brå seponering på grunn av mulige bivirkninger. 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 forbundet med visse symptomer (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Klomipramin Mylan inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

MAO-hemmere:

MAO-hemmere skal seponeres minst 2 uker før behandling med klomipramin starter, på grunn av risiko for alvorlige symptomer som hypertensive kriser, hypertermi og andre symptomer på serotonergt syndrom som myoklonus, agitasjonsanfall, delirium og koma. Tilsvarende skal klomipramin seponeres minst to uker før behandling med MAO-hemmer starter. I begge tilfeller bør klomipramin eller MAO-hemmeren gis i initialt lave, gradvis økende doser, og effekten bør monitoreres.

Det ser imidlertid ut til at klomipraminbehandling 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 klomipramin, 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:

Diuretika kan føre til hypokalemi som videre kan øke risikoen for QTc-forlengelse og torsades de pointes. Hypokalemi bør derfor behandles før behandlingsstart med klomipramin (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 CYP2C19 (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

Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig behandling med serotonerge legemidler slik som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI), serotonin og noradrenerge reopptakshemmere (SNRI), trisykliske antidepressiva, visse opioider (slik som buprenorfin og buprenorfin/nalokson) eller litium (se pkt. 4.2 og 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 Klomipramin Mylan

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). Østrogener 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.

Nevroleptika:

Samtidig bruk av klomipramin og nevroleptika kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av trisykliske antidepressiva, en lavere krampeterskel og anfall. Kombinasjon med tioridazin kan gi alvorlig arytmier.

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-enzymmer. 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 Klomipramin Mylan

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-enzymmer, 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

Adrenerge nerveblokkere:

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

Sympatomimetika:

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

CNS-hemmere:

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

Antikolinerge stoffer:

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

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 ($K_i = 2.2 \text{ mikrom}$) 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

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Det foreligger enkeltrapporter på mulig sammenheng mellom bruk av trisykliske antidepressiva og forstyrrelser i fosterutviklingen. Dyrestudier viser ikke teratogene effekter (se pkt. 5.3), men slike resultater betyr ikke nødvendigvis fravær av skadelige effekter på humane fostre. Spedbarn, hvis mødre har brukt trisykliske antidepressiva inntil fødselen, har vist abstinenssymptomer som dyspné, letargi, kolikk, irritabilitet, hypo- eller hypertensjon, samt tremor eller spasmer de første timer eller dager etter fødselen.

Klomipramin bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene oppveier en mulig risiko. I siste del av svangerskapet skal klomipramin 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.. 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 hann- eller hunnrotte ved orale doser på inntil 24 mg/kg (5 ganger maksimal 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, somnolens og andre CNS-symptomer kan forekomme, og at i slike tilfeller skal man ikke kjøre bil, betjene maskiner eller gjøre andre ting 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 bivirkninger fra symptomer på depresjon, f.eks. slapphet, søvnforstyrrelser, agitasjon, angst, konstipasjon og munntørrehet. Hvis alvorlige nevrologiske eller psykiatriske reaksjoner oppstår, skal klomipramin seponeres.

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

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene angitt i tabellen nedenfor er basert på kliniske studier og rapporter etter markedsføring.

Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og hyppighet. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 1 Bivirkninger i tabellform

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Leukopeni Agranulocytose Trombocytopeni Eosinofili	
Endokrine sykdommer				Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Økt appetitt	Nedsatt appetitt			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelsvakhet			Rabdomyolyse (som en komplikasjon av nevroleptisk)

					malignt syndrom)
Psykiatriske lidelser	Rastløshet	Forvirring Desorientering Hallusinasjoner (spesielt hos eldre pasienter og pasienter med Parkinson) Angst Agitasjon Søvnforstyrrelser Mani Hypomani Aggresjon Depersonalisering Forverret depresjon Konsentrasjonsforstyrrelse Insomni Mareritt Delirium	Aktivering av psykotiske symptomer		Tendenser til selvmord og selvmordsrelatert adferd
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Tremor Hodepine Myoklonus Somnolens	Taleforstyrrelser Parestesi Hypertoni Smaksforstyrrelser Nedsatt hukommelse	Kramper Ataksi	Hypertermi Malignt nevroleptikasyndrom	Serotonergt syndrom, ekstrapyramidale sykdommer (inkludert akatisi og tardiv dyskinesi)
Øye-sykdommer	Akkomodasjonsforstyrrelser Tåkesyn	Mydriasis		Glaukom	
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus			
Hjerte-sykdommer		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) "Torsades de pointes", spesielt hos personer med hypokalemi (se pkt. 4.4)	
Kar-sykdommer		Hetetokter Ortostatisk			

		hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Gjesping		Allergisk alveolitt (pneumonitt) med eller uten eosinofili	
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme Munntørrehet Obstipasjon	Brekninger Gastro-intestinale forstyrrelser Diaré			
Sykdommer i lever og galleveier				Hepatitt med eller uten utvikling av ikterus	
Hud- og underhuds-sykdommer	Hyperhidrose	Allergisk dermatitt (utslett, urtikaria) Fotosensitivitetsreaksjoner Kløe		Purpura Håravfall (alopesi)	
Sykdommer i nyre og urinveier	Vannlatingsforstyrrelser			Urinretensjon	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Libido- og potensforstyrrelser	Galaktoré Forstørrede bryster			Ejakulasjonssvikt Forsinket ejakulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk og anafylaktoid reaksjon, inkludert hypotensjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue			Ødem (lokalt eller generalisert) Hyperpyreksi	
Under-søkelser	Vektøkning	Forhøyede transaminaser	Blodtrykksøkning	EEG-forandringer	Økt prolaktin i blodet

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

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

Klasseeffekt

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Vær oppmerksom på den store intoksikasjonsfaren ved trisykliske antidepressiva. Tegn og symptomer ved overdosering av klomipramin er likt med det som er rapportert for andre trisykliske antidepressiva. Hjerterabnormaliteter 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 maksimal alvorlighet etter 24 timer. På grunn av 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 forekomme. Sirkulatoriske: Hypotensjon, takykardi, QTc-forlengelse, arytmier inkludert "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 støttende behandling. Ved mistanke om overdosering, 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 hjertefunksjon, 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 på grunn av de lave plasmakonsentrasjoner av klomipramin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiver, ikke selektive monoaminreopptakshemmere, ATC-kode: N06A A04.

Virkningsmekanisme:

Ikke fullstendig klarlagt. Hemmer nevrontalt gjenopptak av i første rekke serotonin (5-HT), men også noradrenalin (NA) i nerveterminalene. Klomipramin har en rekke farmakologiske effekter som inkluderer α_1 -adrenerge, antikolinerge og antihistaminerge effekter.

Farmakodynamiske effekter:

Klomipramin påvirker hele det depressive syndrom, men spesielt typiske trekk som psykomotorisk retardasjon, nedstemthet og angst. Klinisk respons ses vanligvis etter 2-3 ukers behandling. Klomipramin utøver også spesifikk effekt på obsessiv-kompulsiv sykdom distinkt fra antidepressiv effekt. Ved kronisk smerte med eller uten somatisk årsak, virker klomipramin antagelig ved å lette serotonerg og noradrenerg nevrotransmisjon.

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 %. Distribusjonsvolumet er 12-17 liter/kg kroppsvekt. Konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken tilsvarer ca. 2 % av plasmakonsentrasjonen. Klomipramin krysser placenta, og konsentrasjonen i morsmelk tilsvarer konsentrasjonen i plasma.

Biotransformasjon:

Klomipramin metaboliseres hovedsakelig via demetylering til den aktive metabolitten N-desmetylklomipramin. N-desmetylklomipramin kan dannes via flere P450 isoenzymer, primært CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2.

I tillegg hydroksyleres klomipramin og N-desmetylklomipramin til 8-hydroksyklomipramin og 8-hydroksy-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 klomipramin gis samtidig med mat.

Doseproporsjonalitet

Legemidlet følger doseproporsjonal farmakokinetikk over et doseintervall fra 25-150 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

Hvorvidt rase og etnisk tilhørighetpåvirkninger 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.

Nedsatt nyrefunksjon:

Farmakokinetiske effekter er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon:

Farmakokinetiske effekter er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet, karsinogenitet 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 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat
Makrogol 400
Hypromellose
Talkum
Titandioksid (E 171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks: Polypropylen boks med polyetylen lokk.

10 mg: 100 tabletter.

25 mg: 100 tabletter.

Blister: PVC/Aluminium folie.

25 mg: 30x1 tabletter endose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 7607

25 mg: 7608

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. januar 1991

Dato for siste fornyelse: 21. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

22.09.2020