

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anafranil 10 mg tabletti, päällystetty

Anafranil 25 mg tabletti, päällystetty

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää klomipramiinihydrokloridia 10 mg.

1 tabletti sisältää klomipramiinihydrokloridia 25 mg.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia ja sakkaroosia. Ks. lisätietoja kohdasta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

10 mg: Vaaleankeltainen, kolmionmuotoinen, D 5,8 mm.

25 mg: Vaaleankeltainen, pyöreä, 5,5 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Unipolaariset tai bipolaariset depressiot. Involuutio-depressiot. Reaktiiviset ja neuroottiset depressiot. Fobiat ja pakko-oireiset häiriöt. Paniikkihäiriöt ja laaja-alaiset paniikkihäiriöt. Krooninen kipuoireyhtymä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ennen Anafranil-hoidon aloittamista hypokalemia tulisi hoitaa (ks. kohta 4.4).

Annos säädetään yksilöllisesti ja se pyritään pitämään mahdollisimman pienenä, koska Anafranilin vaikutus on riippuvainen annoksen suuruudesta. Hoidon aikana lääkityksen tehoa ja siedettävyyttä tulee seurata tarkoin.

Kun vaste on saavutettu, ylläpitohoitoa on jatkettava riittävällä annoksella, jotta relapseilta vältytään. Potilaita, joilla on taipumus uusiutuvaan masennukseen, on hoidettava pidempään. Ylläpito-hoidon kesto ja lisähoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti.

Mahdollisen QTc-ajan pidentymisen ja serotonergisen toksisuuden takia tulisi pitäytyä suositetuissa annoksissa ja annosta tulee lisätä varoen yhteiskäytössä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden tai toisen serotonergiseen järjestelmään vaikuttavan lääkeaineen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Anafranilin äkillistä lopettamista on vältettävä mahdollisten vieroitusoireiden vuoksi. Pitkäkestoinen ja säännöllinen hoito on lopetettava asteittain ja potilasta on seurattava huolellisesti.

Tabletit ja depottabletit ovat samansuuruisin annoksin vaihdettavissa keskenään.

### Annostus

Depressiossa ja pakko-oireisissa häiriöissä hoito aloitetaan 25-75 mg:n päiväannoksella. Annosta suurennetaan asteittain ensimmäisen viikon aikana siedettävyydestä riippuen 75-150 mg:aan vuorokaudessa. Vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää suurempaa vuorokausiannosta, korkeintaan 225 mg/vrk. Tätä vuorokausiannosta annetaan, kunnes taudinkuvassa on havaittavissa selvää paranemista. Tämän jälkeen annosta vähennetään asteittain ylläpitotasolle, joka on tavallisesti 50-100 mg vuorokaudessa.

Annostelussa voidaan käyttää joko tabletteja, jolloin vuorokausiannos jaetaan 2-3 osaan, tai depottabletteja, jolloin vuorokausiannos voidaan ottaa yhdessä erässä (mieluiten iltaisin) tai jaettuna kahteen osaan. Anafranil voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

*Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat ja vanhemmat):* Iäkkäät potilaat reagoivat Anafraniliin voimakkaammin kuin potilaat nuoremmissa ikäryhmissä. Anafranilia on siksi käytettävä varoen iäkkäillä potilailla ja annosta on nostettava varovasti. Hoito aloitetaan 10 mg:n vuorokausiannoksella. Annosta nostetaan vähitellen 10 vuorokauden kuluessa optimaaliselle tasolle, joka on 30-50 mg vuorokaudessa.

*Paniikkihäiriöt:* Anafranil-hoito aloitetaan 10 mg:n vuorokausiannoksella. Siedettävyydestä riippuen Anafranilin annosta lisätään, kunnes toivottu vaste saavutetaan. Anafranilin ylläpitoannos vaihtelee suuresti potilaasta toiseen ja on yleensä 25-100 (-150) mg/vrk. Hoitoa tulisi jatkaa vähintään 6 kuukautta, jona aikana ylläpitoannosta vähitellen pienennetään.

*Krooninen kipuoireyhtymä:* Annostus on yksilöllinen. Hoito aloitetaan pienellä vuorokausiannoksella, esim. 10 mg/vrk, ja annosta lisätään yksilöllisesti, kunnes teho on selvästi havaittavissa, korkeintaan 150 mg:aan vuorokaudessa.

*Pediatriiset potilaat:* Koska nuoret reagoivat Anafraniliin voimakkaammin kuin aikuiset, Anafranilia on siksi käytettävä varoen nuorilla potilailla ja annosta on nostettava varovasti. Hoito aloitetaan 10 mg:n vuorokausiannoksella. Annosta nostetaan vähitellen 10 vuorokauden kuluessa, kunnes päästään seuraaviin ylläpitoannoksiin:

5-7-vuotiaat: 20 mg vuorokaudessa

8-14-vuotiaat: 20-50 mg vuorokaudessa

yli 14-vuotiaat:  $\geq 50$  mg vuorokaudessa

*Munuaisten vajaatoiminta:* Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

*Maksan toimintahäiriöt:* Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa maksan toimintahäiriöistä kärsiviä potilaita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys klomipramiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai ristiherkkyys dibentsatsepiiniryhmän trisyklisille masennuslääkkeille.

Anafranilia ei saa antaa samanaikaisesti MAO-estäjän kanssa. MAO-estäjän käytön ja Anafranil-lääkityksen välillä tulee olla 14 päivän tauko (ks. kohta 4.5). Samanaikainen lääkitys selektiivisellä, palautuvalla MAO-A-estäjällä, kuten moklobemidilla, on myös vasta-aiheinen.

Äskettäinen sydäninfarkti.

Synnynnäinen pitkä QT-aika -oireyhtymä.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen**

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, joihin Anafranil tabletteja voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja –yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

##### Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Anafranilia ei tulisi käyttää depression hoidossa lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla. Depressiotutkimukset näissä ikäryhmissä eivät ole osoittaneet trisyklisten depressiolääkkeiden hyödyllistä vaikutusta. Tutkimukset muilla depressiolääkkeillä, kuten serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI) ja selektiivisillä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI) ovat osoittaneet näihin lääkkeisiin liittyvän itsemurhan, itsetuhon ja vihamielisyyden vaaraa. Tätä vaaraa ei voida poissulkea Anafranililla. Tämän lisäksi Anafraniliin liittyy kardiovaskulaaristen haittavaikutusten vaara kaikissa ikäryhmissä. Lisäksi pitkän aikavälin tietoa turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla, joka koskisi kasvua, kypsymistä, kognitiivista kehitystä ja käyttäytymisen kehitystä, ei ole olemassa (ks. myös kohdat 4.8 ja 4.9).

Anafranilin turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävää näyttöä lasten ja nuorten etiologialtaan tai oireistoltaan erilaisten depressiivisten tilojen, fobioiden, paniikkihäiriöiden, narkolepsiaan liittyvän katapleksian ja kroonisen kipuoireyhtymän hoidossa. Anafranilin käyttö lapsilla ja nuorilla (0-17 vuotta) ei näissä käyttöaiheissa ole suositeltavaa.

Alle 5-vuotiaiden hoidosta ei ole kokemuksia.

Kaikkia potilaita, joita hoidetaan Anafranililla, tulee huolellisesti tarkkailla kliinisen huononemisen, itsemurha-ajatusten ja muiden psykiatristen oireiden suhteen (ks. kohta 4.8), erityisesti lääkityksen aloitusvaiheessa tai annosta muutettaessa.

Hoitosuunnitelman muuttamista, myös mahdollista lääkityksen lopettamista, tulee harkita näillä potilailla, etenkin jos muutokset ovat voimakkaita, odottamattomia tai eivät ole kuuluneet potilaan oireisiin aikaisemmin (ks. kohta 4.4 Hoidon lopettaminen).

Depressiolääkkeillä psykiatrisissa ja ei-psykiatrisissa indikaatioissa hoidettavien lapsi- ja aikuispotilaiden perheitä ja huoltajia tulee kehottaa tarkkailemaan potilaita muiden psykiatristen oireiden (ks. kohta 4.8) ja mahdollisten itsemurha-ajatusten ilmenemisen vuoksi, ja ilmoittamaan näistä oireista heti terveydenhoitohenkilökunnalle.

Anafranil lääkemääräykset tulee kirjoittaa yliannostuksen vaaran vuoksi potilaan hyvää hoitoa vastaavalle pienimmälle tablettimäärälle. Verrattuna muihin masennuslääkkeisiin Anafranilin käytön yhteydessä on esiintynyt vähemmän liika-annostuksesta johtuneita kuolemia.

### **Muut psykiatriset vaikutukset**

Potilailla, joilla on paniikkihäiriötä, ahdistuneisuuden oireet saattavat lisääntyä paradoksaalisesti Anafranil -hoidon alussa (ks. kohta 4.2). Ahdistuneisuuden lisääntyminen on selvintä muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana ja häviää yleensä kahden viikon kuluessa.

Psykoosin aktivoitumista on satunnaisesti todettu skitsofreniapotilailla, jotka ovat saaneet trisyklisiä masennuslääkkeitä.

Hypomaanisia tai maanisia tiloja on raportoitu myös depressiivisen vaiheen aikana potilailla, joita on hoidettu trisyklisillä masennuslääkkeillä. Näissä tapauksissa voi olla tarpeellista pienentää annosta tai keskeyttää Anafranil-hoito ja määrätä muuta lääkettä manian hoitamiseksi. Kun oireet ovat hävinneet, Anafranil-hoito voidaan tarvittaessa aloittaa uudelleen pienillä annoksilla.

Potilailla, joilla on taipumusta psykoosiin, trisykliset masennuslääkkeet voivat aiheuttaa deliriumtyyppisiä psykooseja erityisesti yöaikaan. Psykoottiset oireet häviävät muutaman päivän sisällä lääkkeen lopettamisesta.

### **Sydämen ja verenkierron häiriöt**

Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Anafranilia potilaille, joilla on sydämen ja verenkierron häiriötä, erityisesti joilla on sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriötä (esim. I-III asteen eteiskammiokatkos) tai rytmihäiriötä. Sydämen toiminnan tarkkailu ja EKG on tarpeen näillä potilailla.

Erityisesti käytettäessä terapeutista annosta suurempia annoksia tai terapeutista pitoisuutta suuremmilla plasmapitoisuuksilla, on olemassa QTc-ajan pitenemisen ja kääntyvien kärkien takykardian riski, kuten myös yhteiskäytössä serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa tai yhteiskäytössä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien kanssa. Siksi sellaisten lääkkeiden, jotka voivat aiheuttaa klomipramiinin kumuloitumista, yhteiskäyttöä tulee välttää. Samoin lääkkeiden, jotka voivat pidentää QTc-aikaa, yhteiskäyttöä tulee välttää (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). On osoitettu, että hypokalemia on riskitekijä QTc-ajan pitenemisessä ja kääntyvien kärkien takykardiassa. Siksi hypokalemia tulisi hoitaa ennen Anafranil-hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Ennen hoidon aloittamista on syytä tarkistaa potilaan verenpaine, koska potilailla, joilla on alhainen verenpaine tai verenkiertohäiriötä, saattaa esiintyä äkillisesti liian alhaista verenpainetta.

### **Serotoniinioireyhtymä**

Serotonergisen toksisuuden riskin takia tulisi pitäytyä suositetuissa annoksissa. Klomipramiinin ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), trisyklisten masennuslääkkeiden, buprenorfiinin/opioidien tai litiumin, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet, maha-suolikanavan oireet, hyperpyreksia, myoklonus, agitaatio, kouristuskohtaukset, delirium ja kooma.

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Ennen ja jälkeen fluoksetiinihoidon neuvotaan pitämään 2-3 viikon tauko.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

## **Kouristukset**

Trisyklisten masennuslääkkeiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä, ja Anafranilia tulee sen vuoksi käyttää erityisen varovasti potilailla, joilla on epilepsia ja muita kouristeluille altistavia tekijöitä, esim. erilaisista syistä johtuva aivovaurio, samanaikainen neuroleptien käyttö, alkoholin tai antikonvulsivisten lääkkeiden (esim. bentsodiatsepiinien) käytön lopettaminen. Kohtausten esiintyvyys riippuu annoksesta, minkä vuoksi Anafranilin suositettua annosta ei saa ylittää.

Kuten muitakin trisyklisiä masennuslääkkeitä, Anafranilia tulisi antaa sähköshokkihoidon yhteydessä vain huolellisesti valvotuissa olosuhteissa.

## **Antikolinergiset vaikutukset**

Antikolinergisen vaikutuksen vuoksi Anafranilia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohonnut silmänsisäinen paine, ahdaskulmaglaukooma tai virtsanretentio (esim. prostatan sairauksia).

Trisyklisten masennuslääkkeiden antikolinergisistä ominaisuuksista johtuva vähentynyt kyyneleritys ja liman kertyminen saattavat aiheuttaa vahinkoa sarveiskalvon epiteeliin potilailla, joilla on piilolasit.

## **Erityisryhmät**

Varovaisuutta on myös noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vakava maksasairaus tai lisämunuaisen ytimen kasvain (esim. feokromosytooma, neuroblastooma), koska näillä potilailla valmiste voi aiheuttaa verenpaine kriisin.

Varovaisuuden noudattaminen on myös aiheellista hoidettaessa hypertyreosipotilaita sekä kilpirauhasvalmisteita samanaikaisesti käytettäessä mahdollisen sydäntoksisuuden takia.

Potilailla, joilla on maksa- tai munuaissairaus, maksan entsyymitason ja munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta suositetaan.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on krooninen ummetus. Trisykliset masennuslääkkeet saattavat aiheuttaa paralyyttistä ileusta, erityisesti vanhuksilla ja vuodepotilailla.

Iäkkäillä potilailla trisykliset masennuslääkkeet voivat aiheuttaa houreisia psykooseja erityisesti öisin. Nämä häviävät muutaman päivän sisällä hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Sydämen toiminnan ja EKG:n tarkkailu on aiheellista iäkkäillä potilailla.

Hammaskarieksen riski lisääntyy käytettäessä pitkään trisyklisiä masennuslääkkeitä, minkä vuoksi säännöllinen hampaiden tarkastus on tarpeen pitkäaikaisen lääkityksen aikana.

Pitkän aikavälin tietoa turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla, joka koskisi kasvua, kypsymistä, kognitiivista kehitystä ja käyttäytymisen kehitystä, ei ole olemassa.

## **Valkosolujen määrä**

Vaikka Anafranil-hoidon yhteydessä on ilmennyt vain yksittäisiä veren valkosolujen määrän muutoksia, verenkuvaa ja oireita, kuten kuumetta ja kurkkukipua, on syytä seurata säännöllisesti, etenkin hoidon muutaman ensimmäisen kuukauden aikana ja pitkäaikaisen hoidon aikana.

## **Anestesia**

Anestesia- ja anestesia-aineille tulee kertoa ennen yleisanestesiaa tai paikallispuudutusta potilaan saamasta Anafranil-lääkityksestä (ks. kohta 4.5).

## **Hoidon lopettaminen**

Haitallisten vaikutusten vuoksi hoitoa ei tule lopettaa äkillisesti. Jos lääkitys lopetetaan, sitä tulee pienentää niin nopeasti kuin on mahdollista, mutta huomioiden, että äkilliseen lopettamiseen voi liittyä tiettyjä oireita (ks. kohta 4.8, Anafranilin lopettamiseen liittyvät riskit).

## Laktoosi ja sakkaroosi

Anafranil-tabletit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, sakkaroosi-isomaltasiin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

*Adrenergiset hermonsalpaajat:* Anafranil voi heikentää tai kumota esimerkiksi klonidiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Kohonnutta verenpainetta tulee hoitaa vaikutusmekanismiltaan erilaisilla lääkkeillä (esim. vasodilatoivilla valmisteilla tai beetasalpaajilla).

*Antikolinergiset lääkeaineet:* Trisykliset masennuslääkkeet saattavat vahvistaa näiden lääkkeiden (esim. Parkinsonin taudin lääkkeet, antihistamiinit, atropiini, biperidiini) vaikutuksia silmään, keskushermostoon, suolen ja virtsarakon toimintaan.

*Keskushermostoa lamaavat aineet:* Trisykliset masennuslääkkeet voivat tehostaa alkoholin ja keskushermostoa lamaavien lääkkeiden (esim. barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja yleisanestesia-aineiden) vaikutusta.

*Diureetit:* Diureettien käyttö voi johtaa hypokalemiaan, mikä vuorostaan lisää QTc-ajan pidentymisen ja kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Siksi hypokalemia täytyy hoitaa ennen Anafranil-hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*MAO-estäjät:* Anafranilin ja MAO-estäjälääkityksen välillä tulee pitää ainakin kahden viikon tauko, jotta vältetään vakavilta oireilta, kuten hypertensiivinen kriisi, hyperpyreksia ja serotoniinisyndrooman oireet, kuten myoklonus, agitaatio, delirium ja kooma. Anafranil tai MAO-estäjä tulee aluksi antaa pieninä, asteittain suurenevina annoksina ja vaikutuksia tulee tarkkailla.

On osoitettu, että Anafranilia voidaan antaa jopa 24 tuntia palautuvan MAO-A-estäjän, kuten moklobemidin jälkeen, mutta kahden viikon lääketauko tulee pitää, jos MAO-A-estäjää annetaan Anafranilin jälkeen.

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät:* Yhteiskäyttö selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa voi aiheuttaa additiivisen vaikutuksen serotonergiseen järjestelmään (ks. Serotonergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkeaineet).

*Serotonergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkeaineet:* Serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen) riski suurenee, kun klomipramiinia käytetään yhdessä serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), trisyklisten masennuslääkkeiden, buprenorfiinin/opioidien tai litiumin, kanssa (ks. kohta 4.4). Ennen ja jälkeen fluoksetiinihoidon kehoitetaan pitämään 2-3 viikon tauko.

*Sympatomimeetit:* Anafranil saattaa vahvistaa adrenaliinin, noradrenaliinin, isoprenaliinin, efedriinin ja fenylefriinin (esim. paikallispuudutteet) verenkiertovaikutuksia.

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Anafranil (klomipramiini) eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pääasiallinen metaboliareitti on demetyloituminen aktiiviseksi metaboliitiksi, N-desmetyyliklomipramiiniksi. Lisäksi klomipramiini ja N-desmetyyliklomipramiini hydroksyloituvat ja edelleen konjugoituvat. Demetyloitumiseen osallistuu useita sytokromi P450-entsyymejä, enimmäkseen CYP3A4, CYP2C19 ja CYP1A2. Molemmat aktiiviset aineet eliminoituvat hydroksyloitumalla ja sitä katalysoi CYP2D6.

Yhteiskäytössä CYP2D6-inhibiittorin kanssa molempien aktiivisten aineiden pitoisuus voi nousta enimmillään 3-kertaiseksi potilailla, jotka ovat nopeaa fenotyyppiä debrisoikiinin/sparteiinin metaboloimisen suhteen, muuttaen potilaat fenotyyppiltään hitaiksi metaboloijiksi. Yhteiskäytössä

CYP1A2-, CYP2C19- tai CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa, odotetaan klomipramiinin pitoisuuden suurenevan ja N-desmetyyliklomipramiinin pitoisuuden pienenevän, joten yleinen farmakologinen vaikutus ei välttämättä muutu.

- MAO-estäjät, jotka ovat myös voimakkaita CYP2D6-estäjiä *in vivo*, kuten moklobemidi, ovat vasta-aiheisia yhteiskäytössä klomipramiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
- Rytmihäiriölääkkeitä (kuten kinidiini ja propafenoni), jotka ovat voimakkaita CYP2D6-inhibiittoreita, ei tule käyttää yhdessä trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.
- Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, jotka estävät CYP2D6:n toimintaa, kuten fluoksetiini, paroksetiini tai sertraliini tai estävät CYP1A2:n tai CYP2C19:n toimintaa (esim. fluvoksamiini), voivat myös suurentaa plasman klomipramiinin pitoisuuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia. Klomipramiinin vakaan tilan pitoisuus seerumissa suureni 4-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin fluvoksamiinia (N-desmetyyliklomipramiinin pitoisuus pieneni puoleen) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Käyttö yhdessä antipsykoottisten lääkkeiden (esim. fenotiatsiinien) kanssa voi johtaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksien suurenemiseen, madaltuneeseen kouristuskynnykseen ja epileptisiin kohtauksiin. Yhteiskäyttö tioridatsiinin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia sydämen rytmihäiriöitä.
- Terbinafiinin (sieni-infektiolääke) ja Anafranilin samanaikainen käyttö voi johtaa klomipramiinin ja tämän N-desmetyloituneen metaboliitin kertymiseen sekä lisääntyneeseen altistukseen, sillä terbinafiini on voimakas CYP2D6-estäjä. Tämän vuoksi Anafranilin annostuksen säätäminen voi olla välttämätöntä, kun sitä käytetään yhdessä terbinafiinin kanssa.
- Käyttö yhdessä histamiini-2 (H<sub>2</sub>)-reseptorin salpaajan simetidiinin (salpaa useita P450-entsyymejä, kuten CYP2D6 ja CYP3A4) kanssa, voi suurentaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, joten niiden annosta täytyy pienentää.
- Pitkäaikaisesti käytettyjen oraalisten ehkäisyvalmisteiden (15 tai 30 mikrog etinyyliestradiolia vuorokaudessa) ja Anafranilin (25 mg vuorokaudessa) välillä ei ole raportoitu yhteisvaikutuksia. Estrogeenin ei tiedetä salpaavan CYP2D6:ta, entsyymiä, joka pääasiallisesti vaikuttaa klomipramiinin poistumiseen, joten yhteisvaikutuksia ei oleteta esiintyvän. Muutamassa tapauksessa, joissa annettiin suuri annos estrogeenia (50 mikrog vuorokaudessa) ja trisyklistä masennuslääkettä imipramiinia, havaittiin enemmän haittavaikutuksia ja suurempi terapeuttinen vaste. Näiden tapausten merkitys annettaessa klomipramiinia ja pieniannoksista estrogeenia on epäselvä. Trisyklisten masennuslääkkeiden terapeuttisen vasteen seuraamista annettaessa samanaikaisesti suuriannoksista estrogeenia (50 mikrog vuorokaudessa) suositetaan ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
- Myös metyyylifenidaatti (Ritalin) voi suurentaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia, mahdollisesti estämällä näiden lääkkeiden metaboliaa ja trisyklisten masennuslääkkeiden annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
- Samanaikainen valproaatin ja klomipramiinin käyttö voi aiheuttaa CYP2C- ja/tai UGT-entsyymien estymiseen, joka johtaa klomipramiinin ja desmetyyliklomipramiinin tasojen nousuun seerumissa.
- Anafranilin ja greipin, greippimehun tai karpalomehun yhtäaikainen käyttö voi nostaa klomipramiinin pitoisuutta plasmassa.
- Jotkin trisyklistet masennuslääkkeet voivat voimistaa kumariinivalmisteiden, kuten varfariinin, antikoagulanttivaikutusta. Vaikutus saattaa välittyä metabolian estymisen kautta (CYP2C9). Klomipramiinin antikoagulanttien, kuten varfariinin, metaboliaa estävästä vaikutuksesta ei ole todisteita. Plasman protrombiinin huolellista tarkkailua suositetaan kuitenkin tämän ryhmän lääkeaineille.
- Käyttö yhdessä lääkkeiden, joiden tiedetään indusoivan sytokromi P450-entsyymejä, erityisesti CYP3A4:ää, CYP2C19:ää ja/tai CYP1A2:ta, kanssa saattaa kiihdyttää metaboliaa ja vähentää Anafranilin tehoa.
  - CYP3A- ja CYP2C-indusioijat, kuten rifampisiini tai kouristuksia estävät lääkkeet (esim. barbituraatit, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini), saattavat pienentää klomipramiinin pitoisuuksia.
  - CYP1A2:n tunnetut indusioijat (esim. nikotiini/tupakan savun aineet) pienentävät trisyklisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Savukkeita polttavilla klomipramiinin vakaan tilan

- pitoisuus plasmassa pieneen puoleen verrattuna henkilöihin, jotka eivät polttaneet (N-desmetyylklomipramiinin pitoisuus ei muuttunut).
- Kolestipolin tai kolestyramiinin kaltaisten ionivaihtajaresiinien samanaikainen käyttö voi laskea klomipramiinin pitoisuutta plasmassa. On suositeltavaa porrastaa klomipramiinin ja resiinien annostuksia siten, että lääke annostellaan joko 2 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinien annostelun jälkeen.
  - Mäkikuisman ja Anafranilin yhtäaikainen annostelu voi johtaa plasman klomipramiinin pitoisuuden pienenemiseen.

Klomipramiini on sekä *in vitro* että *in vivo* CYP2D6:n toiminnan salpaaja ja saattaa siksi suurentaa samanaikaisesti annettujen aineiden, jotka poistuvat pääasiassa CYP2D6:n vaikutuksesta, pitoisuuksia nopeilla metaboloijilla.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Anafranilin käytöstä raskauden aikana on olemassa rajoitetusti tietoa, joka viittaa mahdolliseen haittaan sikiölle tai synnynnäiseen epämuodostumaan. Anafranilia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit.

Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet trisyklisiä masennuslääkkeitä synnytykseen saakka, on esiintynyt hengenahdistusta, letargiaa, koliikkeja, ärtyneisyyttä, verenpaineen muutoksia (liiallista laskua tai kohoamista), vapinaa/spasmeja/kouristuskohtauksia muutaman tunnin tai päivän ajan syntymän jälkeen. Tällaisten oireiden välttämiseksi Anafranil-lääkitys tulee, mikäli mahdollista, lopettaa vähitellen vähintään 7 viikkoa ennen laskettua synnytysaikaa.

##### Imetys

Vaikuttavaa ainetta siirtyy äidinmaitoon, joten Anafranilia ei tule käyttää imetyksen aikana tai imettäminen on lopetettava hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Erityisiä suosituksia tukevaa tietoa ei ole koskien hedelmällisessä iässä olevia naisia. Anafranililla ei havaittu haitallista vaikutusta lisääntymiseen uros- tai naarasrotilla annokseen 24 mg/kg asti suun kautta annosteltuna (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita, jotka saavat Anafranilia, tulisi varoittaa, että näön hämärtymistä ja muita keskushermosto- ja psyykkisiä oireita, kuten uneliaisuutta, keskittymiskyvyn häiriöitä, sekavuutta, disorientaatiota, masennuksen pahenemista ja deliriumia (ks. kohta 4.8) saattaa esiintyä, jolloin heidän ei pitäisi ajaa autolla, käyttää koneita eikä tehdä mitään, mikä vaatii tarkkaavaisuutta. Potilaita tulee myös varoittaa siitä, että alkoholi tai muut lääkkeet saattavat vahvistaa näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä ja häviävät jatkettaessa lääkitystä tai vähennettäessä annosta. Ne eivät aina korreloi annokseen tai lääkkeen pitoisuuteen plasmassa. Haittavaikutuksia, kuten väsymystä, unihäiriöitä, agitaatiota, ahdistusta, ummetusta ja suun kuivumista on usein vaikea erottaa depression oireista. Jos voimakkaita neurologisia tai psykiatrisia reaktioita esiintyy, Anafranilin käyttö tulee lopettaa.

Haittavaikutukset ovat esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $\leq 1/10\ 000$ ), yksittäiset raportit mukaan lukien. Listatut haittavaikutukset perustuvat kliinisiin tutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.



**Veri ja imukudos**

Hyvin harvinainen leukopenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, eosinofilia

**Sydän**

Yleinen sinus takykardia, palpitaatio, ortostaatinen hypotensio, kliinisesti merkityksettömät EKG-muutokset (T- ja S- aallon muutokset) potilailla, joiden sydämen toiminta on normaalia.

Melko harvinainen rytmihäiriöt, verenpaineen nousu

Hyvin harvinainen johtumishäiriöt (esim. QRS-kompleksi pitenee, QT-aika pitenee, PQ-ajan muutoksia, haarakatkos, kääntyvien kärkien takykardia, erityisesti potilailla, joilla on hypokalemia).

**Kuulo ja tasapainoelin**

Yleinen tinnitus

**Umpieritys**

Hyvin harvinainen antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis (SIADH).

**Silmät**

Hyvin yleinen akkommodaatiohäiriö, näön hämärtyminen

Yleinen mydriaasi

Hyvin harvinainen glaukooma

**Ruoansulatuselimistö**

Hyvin yleinen pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus

Yleinen oksentaminen, ruoansulatuselimistön häiriöt, ripuli

**Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Hyvin yleinen väsymys

Hyvin harvinainen ödeema (paikallinen tai yleistynyt), hiusten lähtö, hyperpyreksia

**Maksa ja sappi**

Hyvin harvinainen hepatiitti liittyneenä keltaisuuteen tai ilman

**Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, joihin liittyy hypotoniaa

**Tutkimukset**

Hyvin yleinen painon nousu

Yleinen transaminaasien kohoaminen

Hyvin harvinainen EEG-muutokset

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Hyvin yleinen lisääntynyt ruokahalu

Yleinen ruokahaluttomuus

**Luusto, lihakset ja sidekudos**

Yleinen lihasheikkous

**Hermosto**

Hyvin yleinen pyöritys, vapina, päänsärky, myoklonia, uneliaisuus

Yleinen puhehäiriöt, tuntohäiriöt, lihasjännitys, makuhäiriöt, muistihäiriöt, keskittymishäiriöt

Melko harvinainen kouristukset, ataksia

Hyvin harvinainen maligni neuroleptioireyhtymä

**Psyykkiset häiriöt**

Hyvin yleinen levottomuus

Yleinen	sekavuus, disorientaatio, hallusinaatiot (etenkin vanhuksilla ja Parkinson-potilailla), ahdistuneisuus, agitaatio, unihäiriöt, mania, hypomania, aggressiivisuus, unihäiriöt, depersonalisaatio, masennuksen pahaneminen, unettomuus, painajaiset, delirium
Melko harvinainen	psykoottisten oireiden aktivoituminen
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Hyvin yleinen	virtsaamishäiriö
Hyvin harvinainen	virtsaumpi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Hyvin yleinen	libidon häiriöt, erektiohäiriöt
Yleinen	maitorauhasten suureneminen, maidonvuoto
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	haukottelu
Hyvin harvinainen	allerginen alveoliitti (pneumoniitti), eosinofiliaan liittyneenä tai ilman sitä
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	
Hyvin yleinen	voimakas hikoilu
Yleinen	allergiset ihoreaktiot (ihottuma, urtikaria), valoherkkyys, kutina
Hyvin harvinainen	purpura
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	kuumat aallot

#### *Haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeisistä raporteista*

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu oraalisen ja i.m./i.v. Anafranilin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Koska haittavaikutukset on raportoitu vapaaehtoisesti väestöstä, jonka kokoa ei täysin tiedetä, ei esiintymistiheyttä pystytä aina luotettavasti arvioimaan.

#### Hermosto:

Yleisyys tuntematon: serotoniinioireyhtymä, ekstrapyramidaalihakäiriöt (mukaan lukien akatisia ja tardiivi dyskinesia).

#### Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleisyys tuntematon: raskas raskaus (malignin neuroleptioireyhtymän komplikaationa)

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Yleisyys tuntematon: ejakulaation puuttuminen, myöhästynyt ejakulaatio.

#### Tutkimukset:

Yleisyys tuntematon: veren prolaktiinitason nousu

#### *Luokkavaikutukset*

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

#### *Lääkityksen lopettamisesta johtuvat oireet*

Seuraavat oireet esiintyvät tavallisesti äkillisen keskeytyksen tai annoksen pienentämisen jälkeen: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli, unettomuus, päänsärky, hermostuneisuus ja ahdistuneisuus (ks. kohta 4.4.).

## *Vanhukset*

Lääkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä antikolinergisille, neurologisille, psykiatrisille tai kardiovaskulaarisille vaikutuksille, koska lääkkeiden metabolia ja eliminaatio ovat alentuneet. Tästä saattaa seurata, että terapeutiset Anafranilin annokset aiheuttavat korkeita pitoisuuksia plasmassa.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Anafranilin yliannostuksen oireet ovat samanlaiset kuin muilla trisyklisillä masennuslääkkeillä. Epänormaali sydämen toiminta ja neurologiset häiriöt ovat pääkomplikaatiot. Lapsilla pienenkin määrän nauttiminen vahingossa saattaa olla hengenvaarallista.

Anafranil-depottablettien yliannostuksen yhteydessä on harvoissa tapauksissa raportoitu lääkebesoarien muodostumista (pilkkoutumattomasta aineesta muodostuneita möykkyjä). Näiden tapausten vaikeusasteet ovat vaihdelleet, ja besoaarit ovat pahimmillaan johtaneet potilaan kuolemaan. Lääkebesoaarit saattavat näkyä kuvantamistutkimuksissa, joten röntgen- tai tietokonekerroskuvaus voi vahvistaa diagnoosin, mutta negatiivinen kuvantamistulos ei kuitenkaan poissulje besoaarin mahdollisuutta. Lääkebesoarien muodostuminen voi johtaa hitaaseen, mutta jatkuvaan klomipramiinin vapautumiseen ja imeytymiseen sekä siitä mahdollisesti seuraaviin yliannostuskomplikaatioihin (ja jopa kuolemaan) vielä tuntien kuluttua lääkkeen otosta ja yliannostuksen ensihoidosta mahahuuhtelun ja lääkehiilen avulla. Koska mahahuuhtelu voi olla tehoton toimenpide, joka jopa voi lisätä systeemistä lääkeainepitoisuutta entisestään, on joidenkin potilaiden hoidossa aiheellista harkita lääkebesoarien fyysistä poistoa endoskopian tai leikkauksen avulla. Koska nämä tapaukset ovat harvinaisia, ovat kliiniset tiedot parhaasta, lääkebesoarin koon ja sijainnin, potilaan oireiston ja kunnon, sekä lääkepitoisuuden huomioivasta hoidosta puutteelliset.

## **Oireet**

Oireet ilmenevät yleensä 4 tunnin sisällä ja ovat voimakkaimmillaan 24 tunnin kuluttua. Lääkkeen hidastuneen imeytymisen (antikolinerginen vaikutus), pitkän puoliintumisajan ja enterohepaattisen kierron takia potilas on vaarassa 4-6 päivän ajan.

Seuraavia oireita esiintyy:

*Keskushermosto:* Somnolenssi, apatia, kooma, ataksia, levottomuus, agitaatio, hyperrefleksia, lihasjäykkyys ja koreoatetoosi, kouristukset. Lisäksi serotoniinisyndrooman oireita (esim. hyperpyreksia, myoklonus, delirium ja kooma) voi ilmetä.

*Sydän ja verenkierto:* hypotensio, takykardia, QTc-ajan piteneminen ja rytmihäiriöt mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia, johtumishäiriöt, shokki, sydämen vajaatoiminta, erittäin harvoin sydämenpysähdys. Hengityksen lamaantumista, syanoosia, pahoinvointia, kuumetta, mydriaasia, hikoilua ja oliguriaa tai anuriaa saattaa myös esiintyä.

## **Hoito**

Mitään spesifistä antidootia ei ole ja hoito on pääasiassa oireenmukaista ja tukihoitoa.

Kaikki, joiden epäillään saaneen yliannoksen Anafranilia, erityisesti lapset, tulisi hoitaa sairaalassa ja olla huolellisessa valvonnassa ainakin 72 tuntia.

Myrkytystapauksissa suoritetaan mahahuuhtelu tai oksennutetaan mahdollisimman pian, jos potilas on tajuissaan. Jos potilas on tajuton, varmistetaan hengitystiet kuffilla varustetulla trakeostomiaputkella ennen mahahuuhtelun aloittamista. Potilasta ei saa oksennuttaa. Näitä toimenpiteitä suositetaan vielä 12 tunnin ajan tai vielä pitempään liika-annostuksen jälkeen, koska lääkkeen antikolinerginen vaikutus saattaa viivästyttää mahan tyhjenemistä. Lääkkeen imeytymisen vähentämiseksi lääkehiilen antamisesta saattaa olla hyötyä.

Koska fysostigmiini saattaa aiheuttaa voimakasta bradykardiaa, asystolea ja kouristuksia, sen käyttöä ei suositeta Anafranilin yliannostustapauksissa. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi ovat tehottomia klomipramiinin suuren jakautumistilan ja alhaisen plasmapitoisuuden takia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Trisyklinen masennuslääke. Noradrenaliinin ja ensisijaisesti serotoniinin takaisinoton estäjä (ei-selektiiviset monoamiinin takaisinoton estäjät). ATC-koodi: N06AA04.

#### **Vaikutusmekanismi**

Anafranilin terapeuttisen vaikutuksen uskotaan perustuvan sen kykyyn estää sekä noradrenaliinin että serotoniinin (5-HT) soluunottoa synaptisissa hermopäätteissä, joista kuitenkin 5-HT:n soluunoton esto on vallitseva. Klomipramiinille tyypillisiä farmakologisia ominaisuuksia ovat alfa1-reseptoreja salpaava, antikolinerginen, antihistamiinin kaltainen ja 5-HT-reseptoreja salpaava vaikutus.

#### **Farmakodynaamiset vaikutukset**

Anafranil vaikuttaa masennuksen koko kuvaan mukaan lukien tyypilliset erityispiirteet kuten psykomotorinen retardaatio, depressiivinen mieliala ja ahdistuneisuus. Kliininen vaste tulee tavallisesti 2-3 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Anafranililla on spesifinen vaikutus pakko-oireiseen häiriöön erillisenä antidepressiivisistä vaikutuksista.

Somaattisista syistä johtuvassa tai ilman somaattisia syitä olevassa kroonisessa kivussa Anafranil vaikuttaa luultavasti edistämällä serotoniinin ja noradrenaliinin transmissiota.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### **Imeytyminen**

Klomipramiini imeytyy mahasuolikanavasta täydellisesti. Muuttumattoman klomipramiinin systeeminen hyväksikäytettävyys alenee 50 %:iin maksan ensikierron metaboliassa syntyvän aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliklomipramiinin takia.

Klomipramiinin huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) plasmassa oli yksittäisen 25 mg tabletin annon jälkeen 63,37 ± 12,71 ng/ml (T<sub>max</sub> 4,83 ± 0,39 h) ja 75 mg depottabletin annon jälkeen 32,55 ± 8,10 (T<sub>max</sub> 9,00 ± 1,81 h). Depressioiden hoitoon tavallisesti suositetulla ylläpitoannoksella 25 mg tabl. 3 kertaa vuorokaudessa (tai 75 mg depottabl. kerran vuorokaudessa) saavutetaan vakaan tilan pitoisuus, jotka ovat 20-175 ng/ml.

Aktiivisen metaboliitin N-desmetyyliklomipramiinin vakaatilapitoisuudet vaihtelevat samalla tavalla. Keskimäärin metaboliittipitoisuudet kuitenkin ovat 40-85 % korkeampia kuin vastaavat klomipramiinipitoisuudet 75 mg:n vuorokausiannoksilla.

#### **Jakautuminen**

Klomipramiini sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98-prosenttisesti. Klomipramiini jakautuu laajasti kehoon ja todennäköinen jakautumistilavuus on n. 12-17 l/kg. Pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 2 % plasmassa olevasta pitoisuudesta. Klomipramiinin pitoisuudet ovat samat äidinmaidossa ja plasmassa. Klomipramiini läpäisee istukan.

## **Biotransformaatio**

Klomipramiinin pääasiallinen metaboliareitti on demetyloituminen aktiiviseksi metaboliitiksi, N-desmetyyliklomipramiiniksi. N-desmetyyliklomipramiini voi muodostua useiden P450-entsyymien vaikutuksesta, pääasiassa CYP3A4:n, CYP2C19:n ja CYP1A2:n. Klomipramiini ja N-desmetyyliklomipramiini hydroksyloituvat, jolloin muodostuu 8-hydroksiklomipramiiniä tai 8-hydroksi-N-desmetyyliklomipramiiniä. Klomipramiini hydroksyloituu myös kohdasta 2 ja N-desmetyyliklomipramiini voi edelleen demetyloitua, jolloin muodostuu didesmetyyliklomipramiinia. 2- ja 8-hydroksi-metaboliitit eritetään pääasiassa glukuronideina virtsaan. Aktiivisten aineiden klomipramiinin ja N-desmetyyliklomipramiinin eliminaatiota, jossa muodostuu 2- ja 8-hydroksiklomipramiinia, katalysoi CYP2D6.

## **Eliminaatio**

Klomipramiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 21 tuntia ja N-desmetyyliklomipramiinin puoliintumisaika 36 tuntia.

Noin 2/3 klomipramiinin kerta-annoksesta erittyy vesiliukoisina konjugaatteina virtsaan ja 1/3 ulosteeseen. Virtsaan erittyneen muuttumattoman klomipramiinin määrä on noin 2 % ja N-desmetyyliklomipramiinin määrä noin 0,5 % annetusta annoksesta.

## *Ruoka*

Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta klomipramiinin farmakokinetiikkaan. Pieni viive imeytymisen alkamisessa voidaan havaita, kun Anafranil otetaan yhtä aikaa ruoan kanssa.

## *Annossuhde*

Lääke noudattaa annoksesta riippuvaa farmakokinetiikkaa annosvälillä 25-150 mg.

## *Iän vaikutus*

Iäkkäiden potilaiden klomipramiinin eliminaatio on vähentynyt verrattuna nuoriin aikuisiin potilaisiin. Raporttien mukaan terapeuttinen vakaa tila saavutetaan matalammilla annoksilla kuin keski-ikäisillä potilailla. Klomipramiinia on käytettävä varoen iäkkäillä potilailla.

## *Munuaisten toimintahäiriö*

Klomipramiinin farmakokinetiikasta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityistä tietoa. Vaikka lääkeaine erittyy inaktiivisina metaboliitteina virtsaan ja ulosteisiin, näiden metaboliittien kertyminen elimistöön voi johtaa varsinaisen lääkeaineen ja sen aktiivisten metaboliittien kertymiseen. Kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa toimintaa sairastavia potilaita on seurattava hoidon aikana.

## *Maksan toimintahäiriö*

Klomipramiini metaboloituu maksassa CYP2D6-, CYP3A4-, CYP2C19- ja CYP1A2-entsyymien välityksellä. Maksan toimintahäiriö voi vaikuttaa sen farmakokinetiikkaan. Klomipramiinia on annosteltava varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö.

## *Etninen alkuperä*

Etnisen alkuperän ja rodun vaikutusta klomipramiinin farmakokinetiikkaan ei ole laajasti tutkittu, mutta geneettiset tekijät vaikuttavat suuresti klomipramiinin ja sen aktiivisten metaboliittien metaboliaan vähentämällä tai suurentamalla sitä huomattavasti. Klomipramiinin metaboliaa aasialaisilla, etenkin japanilaisilla ja kiinalaisilla potilailla, ei voida arvioida valkoihoisten potilaiden perusteella, koska erot klomipramiinin metaboliassa korostuvat näissä kahdessa etnisessä ryhmässä.

## *Depottabletit*

Anafranil depottablettien farmakokineettinen profiili on tasainen terapeuttisen plasmapitoisuuden pysyessä yllä yli 24 tuntia. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 9 tunnin kuluessa annostelusta. 75 mg depottabletin annon jälkeen havaittu C<sub>max</sub> on puolet huippupitoisuuksista, jotka saavutetaan, kun annostellaan 25 mg tabletteja kolmesti päivässä. Kokonaisaltistus ei kuitenkaan muutu.

Annosteltaessa depottabletteja toistuvasti saavutetut C<sub>min</sub>- ja C<sub>max</sub>-tasot vakaassa tilassa ovat terapeuttisella alueella. Depottabletit ovat bioekvivalentteja päällystettyjen tablettien kanssa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### *Toistuvan annoksen toksisuus*

Trisyklisille yhdisteille tyypillisiä fosfolipidoosia ja testikulaarisia muutoksia on havaittu klomipramiinihydrokloridilla ihmiselle suositeltua maksimiannosta >10 kertaa suuremmilla annoksilla.

#### *Lisääntymistoksisuus*

Anafranililla ei havaittu haitallista vaikutusta lisääntymiseen uros- tai naarasrotilla annokseen 24 mg/kg asti suun kautta annosteltuna.

Myöskään teratogeenista vaikutusta ei havaittu hiirillä annokseen 100 mg/kg, rotilla annokseen 50 mg/kg eikä jäniksillä annokseen 60 mg/mg asti.

#### *Mutageenisuus*

Lukuisissa *in vitro* ja *in vivo* mutageenisuuskokeissa ei havaittu klomipramiinihydrokloridilla olevan mitään mutageenistä aktiivisuutta.

#### *Karsinogeenisyys*

Hiirillä ja rotilla ei havaittu todisteita klomipramiinihydrokloridin karsinogeenisyydestä 104 hoitoviikon jälkeen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### *10 mg ja 25 mg tabletit:*

Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti (33 mg ja 15 mg)  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Vedetön kolloidinen piiidioksidi  
Talkki  
Kopovidoni  
Makrogoli 8000  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni  
Rautaoksidi (E172)  
Sakkaroosi  
Titaanidioksidi (E171)

*25 mg tabletit sisältävät lisäksi:* Glyseroli (85 %) ja steariinihappo

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

5 vuotta.

### 6.4 Säilytys

*10 mg:* Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

25 mg: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 tablettia. Pakkausmateriaali: PVC/PE/PVDC / Alu -läpipainopakkaus.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

zr pharma& GmbH, Hietzinger Hauptstrasse 37, 1130 Wien, Itävalta

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 6396

25 mg: 5977

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10 mg: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.5.1972, Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.12.2007

25 mg: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 21.1.1970, Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.12.2007

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anafranil 10 mg tablett, dragerad  
Anafranil 25 mg tablett, dragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg klomipraminhydroklorid.  
En tablett innehåller 25 mg klomipraminhydroklorid.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller laktos och sackaros. Se ytterligare information i avsnitt 4.4.  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, dragerad.  
10 mg: Ljusgul, triangelformad, D 5,8 mm.  
25 mg: Ljusgul, rund, 5,5 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Unipolära eller bipolära depressioner. Involutionsdepressioner. Reaktiva och neurotiska depressioner. Fobier och tvångssyndrom. Paniksyndrom och paniksyndrom med agorafobi. Kroniskt smärtsyndrom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Hypokalemi ska behandlas innan behandling med Anafranil påbörjas (se avsnitt 4.4).

Dosen justeras individuellt för varje patient och dosen bör vara så låg som möjligt, eftersom effekten av Anafranil är beroende på dosens storlek. Under behandlingen ska effekten av och toleransen för läkemedelsbehandlingen övervakas noga.

För att undvika återfall bör fortsatt underhållsbehandling med tillräcklig dos ges efter det att behandlingssvar erhållits. För patienter med benägenhet för återkommande depressioner krävs en längre tids underhållsbehandling. Duration av underhållsbehandling och behov av ytterligare behandling bör utvärderas regelbundet.

För att förebygga eventuell QTc-förlängning och serotonerg toxicitet rekommenderas följsamhet till rekommenderade doser och att varje dosökning görs med försiktighet när läkemedel som förlänger QTc intervall eller andra serotonerga läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Abrupt avbrytande av behandling med Anafranil bör undvikas på grund av möjliga utsättningssymtom. Efter regelbunden användning under lång tid bör dosen sänkas gradvis och patienten bör övervakas noggrant då behandling med Anafranil avslutas.

Tabletter och depottabletter kan ges omväxlande i ekvivalenta doser.



### Dosering

Vid depression och tvångssyndrom inleds behandlingen med en daglig dos på 25–75 mg. Den dagliga dosen ökas gradvis upp till 75–150 mg under första veckan beroende på toleransen. I svåra fall kan en högre daglig dos användas, högst 225 mg/dag. Denna dagliga dos ges tills en tydlig förbättring av tillståndet inträtt. Efter detta minskas dosen gradvis till underhållsnivå, som vanligtvis är 50–100 mg dagligen.

Vid doseringen kan man använda antingen tabletter, då den dagliga dosen fördelas på 2–3 doseringstillfällen, eller depottabletter, då den dagliga dosen kan tas på ett doseringstillfälle (gärna på kvällen) eller fördelas på två doseringstillfällen. Anafranil kan ges med eller utan föda.

*Äldre (65 år eller äldre):* Äldre patienter reagerar kraftigare på Anafranil än patienter i yngre åldersgrupper. Därför ska Anafranil användas med försiktighet hos äldre patienter och dosen ska ökas försiktigt. Behandlingen inleds med en daglig dos på 10 mg. Dosen ökas gradvis inom 10 dagar till optimal nivå, som är 30–50 mg dagligen.

*Paniksyndrom:* Behandlingen med Anafranil inleds med en daglig dos på 10 mg. Beroende på tolerans ökas dosen Anafranil gradvis tills önskad effekt uppnås. Underhållsdosen av Anafranil varierar stort från patient till patient och är vanligen 25–100 (högst 150) mg/dag. Behandlingen ska fortsättas i minst 6 månader, och under denna tid minskas underhållsdosen gradvis.

*Kroniskt smärttillstånd:* Dosen bestäms individuellt. Behandlingen inleds med en låg daglig dos, t.ex. 10 mg/dag och dosen ökas individuellt tills påtaglig effekt ses, till högst 150 mg/dag.

*Pediatrisk population:* Eftersom unga patienter reagerar kraftigare på Anafranil än vuxna ska Anafranil användas med försiktighet hos unga patienter och dosen ska ökas försiktigt. Behandlingen inleds med en daglig dos på 10 mg. Dosen ökas gradvis inom 10 dagar tills följande underhållsdoser uppnås:

5–7-åriga: 20 mg dagligen  
8–14-åriga: 20–50 mg dagligen  
över 14-åriga:  $\geq$  50 mg dagligen

*Nedsatt njurfunktion:* Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.1).

*Nedsatt leverfunktion:* Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.1).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot klomipramin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller korsöverkänslighet mot tricykliska antidepressiva av dibensazepin-gruppen.

Anafranil får inte ges samtidigt med en MAO-hämmare. Ett uppehåll på 14 dagar ska göras mellan användning av MAO-hämmare och behandling med Anafranil (se avsnitt 4.5). Samtidig behandling med en selektiv, reversibel MAO-A-hämmare, såsom moklobemid är också kontraindicerat.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt.  
Kongenitalt långt QT-syndrom.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring av depression**

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (självordsrelaterat beteende). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under

de första behandlingsveckorna, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Enligt klinisk erfarenhet vet man att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Anafranil förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd eller symtom kan dessutom vara komorbida med depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska symtom.

Patienter som tidigare uppvisat suicidtankar eller suicidalt beteende eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad benägenhet för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Patienter med hög risk ska följas noga särskilt i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken på klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

#### Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Anafranil ska inte användas vid behandling av depression hos barn och ungdomar under 18 år. Kliniska studier av depression hos barn i dessa åldersgrupper har inte påvisat någon nyttig effekt av tricykliska antidepressiva. Kliniska studier av andra antidepressiva läkemedel, såsom serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) har påvisat risk för suicidalitet, självska debeteende och fientlighet. Denna risk kan inte uteslutas för Anafranil. Behandling med Anafranil är också förenat med risk för kardiovaskulära biverkningar i alla åldersgrupper. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling (se även avsnitt 4.8 och 4.9).

Det finns inte tillräckligt med evidens för säkerheten och effekten av Anafranil vid behandling av depressionstillstånd, fobier, paniksyndrom, kataplexi vid narkolepsi och kroniskt smärtsyndrom med olika etiologi och symtom hos barn och ungdomar. Användning av Anafranil till barn och ungdomar (0–17 år) vid dessa indikationer rekommenderas inte.

Ingen erfarenhet finns av behandling av barn som är yngre än 5 år.

Alla patienter som behandlas med Anafranil ska noga följas för tecken på klinisk försämring, suicidtankar och andra psykiatriska symtom (se avsnitt 4.8), särskilt i de tidiga faserna av behandlingen eller vid dosförändringar.

Modifiering av behandlingen, inkluderande eventuellt avbrytande av läkemedlet bör övervägas för dessa patienter, särskilt om ovannämnda förändringar är allvarliga, oväntade eller inte har varit en del i patientens tidigare symtom (se avslutande av behandlingen i avsnitt 4.4).

Familjer och vårdnadshavare till alla pediatrika och vuxna patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel för både psykiatriska och andra indikationer, ska uppmärksammas på behovet att observera patienterna för uppkomsten av andra psykiatriska symtom (se avsnitt 4.8) såväl som uppkomsten av eventuella suicidtankar samt att rapportera dessa symtom omedelbart till hälsovårdspersonalen.

På grund av risk för överdos ska minsta mängd Anafranil tabletter med tanke på patientens goda vård förskrivas. Jämfört med andra antidepressiva har mindre dödsfall på grund av överdos förekommit i samband med användning av Anafranil.

#### **Andra psykiatriska effekter**

Hos patienter med paniksyndrom kan ångestsymtomen öka paradoxalt i början av behandlingen med Anafranil (se avsnitt 4.2). Ökad ångest är mest påtaglig under de första behandlingsdagarna och försvinner vanligen inom två veckor.

Aktivering av psykos har slumpmässigt konstaterats hos patienter med schizofreni som har fått tricykliska antidepressiva.

Hypomaniska eller maniska episoder har också rapporterats under den depressiva episoden hos patienter som behandlats med tricykliska antidepressiva. I dessa fall kan det vara nödvändigt att minska dosen eller avbryta behandlingen med Anafranil och förskriva ett annat läkemedel för behandling av mani. När symtomen har försvunnit kan behandlingen med Anafranil vid behov återinsättas med låg dos.

Hos patienter med benägenhet för psykos kan tricykliska antidepressiva orsaka deliriumliknande psykoser, särskilt nattetid. De psykotiska symtomen försvinner inom några dagar efter avslutad behandling.

### **Kardiovaskulära sjukdomar**

Särskild försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Anafranil till patienter med störningar i hjärtat och blodcirkulationen, särskilt patienter med hjärtinsufficiens, retledningsstörningar (t.ex. AV-block grad I–III) eller rytmstörningar. Övervakning av hjärtfunktionen och EKG är nödvändigt hos dessa patienter.

Det finns en risk för QTc-förlängning och torsades de pointes, särskilt vid doser eller plasmakoncentrationer som överskrider de terapeutiska, likaså vid samtidig användning av serotoninåterupptagshämmare, SSRI, eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare, SNRI. Därför ska samtidig administrering av läkemedel som kan orsaka ackumulering av klomipramin undvikas. Även samtidig användning av läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet ska undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5). Det är fastställt att hypokalemi utgör en riskfaktor för QTc-förlängning och torsades de pointes. Därför bör hypokalemi behandlas innan behandling med Anafranil inleds (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Patientens blodtryck bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas, eftersom för lågt blodtryck plötsligt kan förekomma hos patienter med lågt blodtryck eller cirkulationsstörningar.

### **Serotonergt syndrom**

På grund av risken för serotonerg toxicitet rekommenderas följsamhet till de rekommenderade doserna. Samtidig administrering av klomipramin och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, buprenorfin/opioider eller litium kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser, gastrointestinala symtom, hyperpyrexia, myoclonus, agitation, konvulsioner, delirium och koma.

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Ett 2–3 veckors uppehåll bör göras före och efter behandling med fluoxetin.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

### **Konvulsioner**

Det är känt att tricykliska antidepressiva sänker kramptröskeln och Anafranil ska därför användas med särskild försiktighet för patienter med epilepsi och andra predisponerande faktorer, t.ex. hjärnskada av olika orsaker, samtidig användning av neuroleptika, avslutande av användning av alkohol eller antikonvulsiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). Förekomsten av krampanfall beror på dosen, och därför får den rekommenderade dosen av Anafranil inte överskridas.

Liksom andra tricykliska antidepressiva bör Anafranil ges i samband med elbehandling enbart under noggrant kontrollerade förhållanden.

### **Antikolinerga effekter**

På grund av sin antikolinerga effekt ska Anafranil användas med försiktighet hos patienter med ökat ögontryck, trångvinkelglaukom eller urinretention (t.ex. prostatasjukdomar).

Minskat tårflöde som beror på de antikolinerga egenskaperna hos tricykliska antidepressiva och slembildning kan orsaka skador i hornhinneepitelet hos patienter med kontaktlinser.

### **Särskilda patientpopulationer**

Försiktighet ska också iaktas vid behandling av patienter med allvarlig leversjukdom eller tumör i binjuremärgen (t.ex. feokromocytom, neuroblastom), eftersom läkemedlet kan orsaka hypertensiv kris hos dessa patienter.

Försiktighet bör också iaktas vid behandling av patienter med hypertyreos samt vid samtidig användning av läkemedel vid störningar i sköldkörtelfunktionen på grund av eventuell hjärttoxicitet.

Hos patienter med lever- eller njursjukdom bör leverenzymvärden och njurfunktion kontrolleras regelbundet.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med kronisk förstoppning. Tricykliska antidepressiva kan orsaka paralytisk ileus, speciellt hos äldre och sängliggande patienter.

Hos äldre kan tricykliska antidepressiva medel orsaka deliriösa psykoser, särskilt under natten. Dessa försvinner inom några dagar efter utsättning av läkemedlet.

Hos äldre patienter bör hjärtfunktion och EKG kontrolleras.

Långtidsbehandling med tricykliska antidepressiva kan leda till ökad kariesrisk, och därför bör patienter genomgå regelbundna tandkontroller under långtidsbehandling.

Uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling saknas.

### **Antal vita blodkroppar**

Även om enbart enskilda förändringar i antalet vita blodkroppar har förekommit, bör blodstatus och symtom, såsom feber och halsont, kontrolleras regelbundet, särskilt under de första behandlingsmånaderna och under långtidsbehandling.

### **Anestesi**

Anestesiläkaren ska underrättas om att patienten får Anafranil före generell anestesi eller lokalbedövning (se avsnitt 4.5).

### **Avslutande av behandlingen**

På grund av skadliga effekter ska behandlingen inte avslutas abrupt. Om behandlingen ska avslutas, ska dosen minskas så fort som möjligt, men med medvetande om att snabbt utsättande kan vara förknippat med vissa symtom (se avsnitt 4.8 Risker vid utsättning av behandling med Anafranil).

### **Laktos och sackaros**

Anafranil tabletter innehåller laktos och sackaros. Patienter med följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, sukras-isomaltas-brist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Farmakodynamiska interaktioner:

*Adrenerga nervblockerare:* Anafranil kan minska eller upphäva den blodtryckssänkande effekten av klonidin. Förhöjt blodtryck ska behandlas med läkemedel med olika verkningsmekanism (t.ex. vasodilaterande läkemedel eller betablockerare).

*Antikolinerga läkemedel:* Tricykliska antidepressiva kan öka effekterna av dessa läkemedel (t.ex. läkemedel mot Parkinsons sjukdom, antihistaminer, atropin, biperidin) på ögat, centrala nervsystemet, tarm- och urinblåsefunktionen.

*CNS-depressiva medel:* Tricykliska antidepressiva kan öka effekten av alkohol och CNS-depressiva medel (t.ex. barbiturater, bensodiazepiner och generella anestetika).

*Diuretika:* Användning av diuretika kan leda till hypokalemi, vilket för sin del ökar risken för QTc-förlängning och torsades de pointes. Därför bör hypokalemi behandlas innan behandling med Anafranil inleds (se avsnitt 4.2 och 4.4).

*MAO-hämmare:* Mellan behandling med Anafranil och MAO-hämmare ska ett uppehåll på minst två veckor göras för att undvika allvarliga symtom, såsom hypertensiv kris, hyperpyrexi och symtom på serotonergt syndrom, såsom myoklonus, agitation, delirium och koma. Anafranil och MAO-hämmare ska till en början ges i låga doser som gradvis ökas och effekterna ska följas upp.

Det har påvisats att Anafranil kan ges upp till 24 timmar efter reversibel MAO-A-hämmare, såsom moklobemid, men uppehållet på två veckor ska göras, om MAO-A-hämmare ges efter Anafranil.

*Selektiva serotoninåterupptagshämmare:* Samtidig användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare kan orsaka en additiv effekt på serotonerga systemet (se Läkemedel som påverkar serotonerga systemet).

*Läkemedel som påverkar serotonerga systemet:* Risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar vid samtidig användning av klomipramin och serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, buprenorfin/opioider eller litium (se avsnitt 4.4).

Ett 2–3 veckors uppehåll bör göras före och efter behandling med fluoxetin.

*Sympatomimetika:* Anafranil kan öka effekterna av adrenalin, noradrenalin, isoprenalin, efedrin och fenylefrin (t.ex. lokalbedövningsmedel) på blodcirkulationen.

### Farmakokinetiska interaktioner:

Anafranil (klomipramin) elimineras främst genom metabolism. Den huvudsakliga metabola vägen är demetylering till aktiv metabolit, N-desmetylklomipramin. Dessutom hydroxyleras klomipramin och N-desmetylklomipramin och konjugeras vidare. Flera cytokrom P450-enzym, främst CYP3A4, CYP2C19 och CYP1A2, deltar i demetyleringen. Båda aktiva substanserna elimineras genom hydroxylering som katalyseras av CYP2D6.

Vid samtidig användning med CYP2D6-hämmare kan koncentrationen av båda aktiva substanserna öka högst trefaldigt hos patienter med snabb fenotyp med avseende på metabolismen av debrisoquin/spartein, då patienterna blir långsamma metaboliserare till sin fenotyp. Vid samtidig användning av CYP1A2-, CYP2C19 eller CYP3A4-hämmare förväntas koncentrationen av klomipramin öka och koncentrationen av N-desmetylklomipramin minska, så den allmänna farmakologiska effekten förändras nödvändigtvis inte.

- MAO-hämmare som också är potenta CYP2D6-hämmare *in vivo*, t.ex. moklobemid, är kontraindicerade vid samtidig användning av klomipramin (se avsnitt 4.3).

- Antiarytmika (t.ex. kinidin och propafenon) som är potenta CYP2D6-hämmare ska inte användas tillsammans med tricykliska antidepressiva.
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare som hämmar CYP2D6-aktiviteten, såsom fluoxetin, paroxetin eller sertralin, eller hämmar CYP1A2- eller CYP2C19-aktiviteten (t.ex. fluvoxamin) kan också öka plasmakoncentrationerna av klomipramin och öka dess biverkningar. Serumkoncentrationen av klomipramin vid steady-state ökade fyrfaldigt vid samtidig administrering av fluvoxamin (koncentrationen av N-desmetylklomipramin minskade till hälften) (se avsnitt 4.2 och 4.4).
- Samtidig användning av antipsykotiska läkemedel (t.ex. fenotiaziner) kan leda till ökning av koncentrationen av tricykliska antidepressiva, sänkning av kramptröskeln och till epileptiska anfall. Samtidig användning av tioridazin kan orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar.
- Samtidig användning av terbinafin (antimykotikum) och Anafranil kan leda till ackumulering av klomipramin och dess N-demetylerade metabolit samt ökad exponering, eftersom terbinafin är en potent CYP2D6-hämmare. Därför kan dosjustering av Anafranil behövas när det används tillsammans med terbinafin.
- Samtidig användning av histamin-2- (H<sub>2</sub>)-receptorantagonisten cimetidin (blockerar flera P450-enzym, såsom CYP2D6 och CYP3A4) kan öka plasmakoncentrationen av tricykliska antidepressiva, och därför ska dosen av dessa minskas.
- Inga interaktioner har rapporterats mellan långtidsanvändning av orala preventionsmedel (15 eller 30 mikrog etinylestradiol dagligen) och Anafranil (25 mg dagligen). Östrogen är inte känt att blockera CYP2D6-enzym som huvudsakligen påverkar elimineringen av klomipramin, och därför förväntas inga interaktioner. I några fall där en hög dos östrogen (50 mikrog dagligen) och imipramin, som är ett tricykliskt antidepressivum, administrerades sågs mer biverkningar och ett större terapeutiskt svar. Betydelsen av dessa fall vid administrering av klomipramin och lågdosöstrogen är oklar. Uppföljning av terapeutiskt svar på tricykliska antidepressiva vid samtidig användning av högdosöstrogen (50 mikrog dagligen) rekommenderas och dosjustering kan vara nödvändig.
- Även metylfenidat (Ritalin) kan öka koncentrationen av tricykliska antidepressiva, eventuellt genom att hämma metabolismen av dessa läkemedel, och dosen tricykliska antidepressiva kan behöva minskas.
- Samtidig administrering av valproat med klomipramin kan orsaka hämning av CYP2C och/eller UGT-enzym, resulterande i förhöjda serumnivåer av klomipramin och desmetylklomipramin.
- Samtidig administrering av Anafranil med grapefrukt, grapefruktjuice eller tranbärsjuice kan öka plasmakoncentrationerna av klomipramin.
- Vissa tricykliska antidepressiva kan förstärka den antikoagulatoriska effekten hos kumarina läkemedel som warfarin. Detta sker möjligen genom hämning av dess metabolism (CYP2C9). Det har inte visats att klomipramin har förmågan att hämma metabolismen av antikoagulantia, som warfarin. En noggrann övervakning av plasmaprotrombin rekommenderas ändå vid användning av läkemedel i denna grupp.
- Samtidig användning av läkemedel som är kända inducerare av cytokrom P450-enzym, särskilt CYP3A4, CYP2C19 och/eller CYP1A2, kan accelerera metabolismen och minska effekten av Anafranil.
  - CYP3A- och CYP2C-inducerare, såsom rifampicin eller krampförebyggande läkemedel (t.ex. barbiturater, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) kan minska koncentrationen av klomipramin.
  - Kända inducerare av CYP1A2 (t.ex. nikotin/substanser i tobaksrök) minskar koncentrationen av tricykliska läkemedel i plasma. Hos personer som röker minskade plasmakoncentrationen av klomipramin vid steady-state till hälften jämfört med personer som inte röker (koncentrationen av N-desmetylklomipramin förändrades inte).
- Samtidig användning av jonbytarresiner, liksom kolestipol eller kolestyramin, kan minska plasmakoncentrationen av klomipramin. Det rekommenderas att klomipramin och resiner administreras stegvis, så att läkemedlet administreras antingen 2 timmar före eller 4–6 timmar efter administrering av resin.
- Samtidig administrering av johannesört och Anafranil kan leda till minskning av plasmakoncentrationen av klomipramin.

Klomipramin blockerar CYP2D6-aktiviteten både *in vitro* och *in vivo* och kan därför öka koncentrationen av samtidigt administrerade substanser, som främst elimineras genom CYP2D6, hos snabba metaboliserare.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Anafranil hos gravida kvinnor som indikerar en potentiell risk för negativ effekt på fostret och för kongenital missbildning. Anafranil ska endast användas under graviditet om de förväntade fördelarna överväger den potentiella risken för fostret.

Nyfödda vars mödrar har använt tricykliska antidepressiva fram till förlossningen har haft dyspné, letargi, kolik, irritabilitet, blodtrycksförändringar (hyper- eller hypotension) samt tremor/spasmer/konvulsioner under de första timmarna eller dagarna efter födseln. För att undvika dessa symtom bör Anafranil om möjligt gradvis sättas ut åtminstone 7 veckor före beräknat förlossningsdatum.

##### Amning

Den aktiva substansen passerar över i bröstmjölk, så Anafranil ska inte användas under amning eller amningen ska avbrytas under behandlingen.

##### Fertilitet

Det finns inga specifika data som skulle stödja rekommendationerna med avseende på kvinnor i fertil ålder.

Inga negativa effekter på reproduktionsförmåga observerades hos han- eller honråttor vid orala doser upp till 24 mg/kg (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som får Anafranil bör informeras om att dimsyn samt övriga symtom i centrala nervsystemet och psykiska symtom, t.ex. somnolens, störningar i koncentrationsförmågan, konfusion, desorientering, förvärrad depression och delirium har observerats (se avsnitt 4.8). Vid förekomst av sådana symtom bör patienterna inte framföra fordon, använda maskiner eller ägna sig åt sådant som kräver skärpt uppmärksamhet. Patienterna bör också informeras om att alkohol och andra läkemedel kan förstärka dessa effekter (se avsnitt 4.5).

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningarna är vanligen lindriga och övergående och försvinner när behandlingen fortsätter eller när dosen minskas. De korrelerar inte alltid med dosen eller plasmakoncentrationen av läkemedlet. Biverkningar, såsom trötthet, sömnstörningar, agitation, ångest, förstoppning och muntorrhet är ofta svåra att skilja från depressionssymtom. Om kraftiga neurologiska eller psykiatriska reaktioner förekommer, ska användningen av Anafranil avslutas.

Biverkningarna anges efter frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ), inklusive enskilda rapporter. Nedan anges biverkningar som inkommit från kliniska studier liksom från rapporter efter marknadsföring.

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta	leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, eosinofili
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga	sinustakykardi, palpitationer, ortostatisk hypotension, EKG-förändringar utan klinisk signifikans (förändringar i T- och S-våg) hos patienter med normal hjärtfunktion.
Mindre vanliga	rytmrubbningar, förhöjt blodtryck

Mycket sällsynta	retledningsrubbningsr (t.ex. förlängt QRS-komplex, förlängd QT-tid, förändringar i PQ-tid, grenblock, torsades de pointes, särskilt hos patienter med hypokalemi).
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	tinnitus
<b>Endokrina systemet</b>	
Mycket sällsynta	störd ADH-insöndring (SIADH)
<b>Ögon</b>	
Mycket vanliga	ackommodationssvårigheter, dimsyn
Vanliga	pupillvidgning
Mycket sällsynta	glaukom
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	illamående, muntorrhet, obstipation
Vanliga	kräkning, gastrointestinala besvär, diarré
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	trötthet
Mycket sällsynta	ödem (lokala eller generella), alopeci, hög feber
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mycket sällsynta	hepatit med eller utan gulsot
<b>Immunsystemet</b>	
Mycket sällsynta	anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner med hypotension
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga	viktökning
Vanliga	transaminasstegringar
Mycket sällsynta	elektroencefalografi-förändringar
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	ökad aptit
Vanliga	aptitförlust
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	muskelsvaghet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	yrsel, tremor, huvudvärk, myoklonier, somnolens
Vanliga	talsvårigheter, parestesier, muskelspänning, dysgeusi, minnesstörningar, koncentrationsstörningar
Mindre vanliga	krampanfall, ataxi
Mycket sällsynta	maligt neuroleptikasyndrom
<b>Psyksiska störningar</b>	
Mycket vanliga	rastlöshet
Vanliga	förvirringstillstånd, desorientering, hallucinationer (ofta hos äldre patienter och patienter med Parkinsons sjukdom), ångest, agitation, sömnstörningar, mani, hypomani, aggressivitet, sömnstörningar, depersonalisering, förvärrad depression, insomni, mardrömmar, delirium
Mindre vanliga	aktivering av psykotiska symtom
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mycket vanliga	urineringsstörningar
Mycket sällsynta	urinretention



**Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

Mycket vanliga	libidostörningar och erektil dysfunktion
Vanliga	gynekomasti, galaktorré

**Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum**

Vanliga	gäspning
Mycket sällsynta	allergisk alveolit (pneumonit) med eller utan eosinofili

**Hud och subkutan vävnad**

Mycket vanliga	hyperhidros
Vanliga	allergiska hudreaktioner (hudutslag, urtikaria), ljuskänslighet, klåda
Mycket sällsynta	purpura

**Blodkärl**

Vanliga	värmevallningar
---------	-----------------

*Biverkningar från rapporter efter marknadsföring*

Följande biverkningar har rapporterats efter oral och intramuskulär/intravenös användning av Anafranil efter marknadsföring. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats på frivillig basis från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna en tillförlitlig frekvens.

Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: serotonergt syndrom, extrapyramidala störningar (inklusive akatisi och tardiv dyskinesi)

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens: rabdomyolys (som en komplikation av malignt neuroleptikasyndrom)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: utebliven ejakulation, fördröjd ejakulation

Undersökningar:

Ingen känd frekvens: ökad nivå prolaktin i blod

*Klasseffekt*

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI eller tricykliska antidepressiva. Mekanismen för ökad risk för benfraktur är okänd.

*Symtom vid utsättning*

Följande symtom förekommer vanligen efter abrupt utsättning av läkemedlet eller minskning av dosen: illamående, kräkningar, buksmärta, diarré, sömnlöshet, huvudvärk, nervositet och ångest (se avsnitt 4.4).

*Äldre*

Äldre patienter är speciellt känsliga för antikolinerga, neurologiska, psykiatriska eller kardiovaskulära effekter, eftersom deras förmåga att metabolisera och eliminera läkemedel är minskad, vilket kan leda till risk för ökade plasmakoncentrationer vid terapeutiska doser av Anafranil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

Symtomen på överdosering med Anafranil liknar de som rapporterats för andra tricykliska antidepressiva. Onormal hjärtfunktion och neurologiska störningar är huvudkomplikationer. Oavsiktligt intag hos barn kan vara dödligt oavsett intagen mängd.

Sällsynta fall av besoar (sammanklumpning av läkemedel) har rapporterats i sällsynta fall i samband med överdosering med Anafranil depottabletter. Svårighetsgraden av dessa fall har varierat, i värsta fall har de haft dödlig utgång. Besoaren kan vara synlig i bildiagnostiska undersökningar, så röntgenundersökning eller datortomografi kan bekräfta diagnosen, men ett negativt resultat utesluter dock inte möjligheten till besoar. Besoar kan orsaka långsam men kontinuerlig frisättning och absorption av klomipramin med komplikationer orsakade av överdosering, inklusive död, timmar efter läkemedelsintag och initial behandling av överdosering med ventrikelsköljning och aktivt kol. I dessa fall kan ventrikelsköljning vara ineffektivt, eftersom den till och med kan öka den systemiska läkemedelskoncentrationen ytterligare. Hos vissa patienter kan besoaren behöva avlägsnas endoskopiskt eller kirurgiskt. Eftersom dessa fall är sällsynta är kliniska data om bästa praxis för behandling av besoar bristfälliga med beaktande av besoarens storlek och läge, patientens symtom och tillstånd samt läkemedelskoncentration.

### Symtom

Symtom uppträder i allmänhet inom 4 timmar och är som kraftigaste efter 24 timmar. På grund av försenad absorption (antikolinerg effekt), lång halveringstid samt enterohepatisk cirkulation, kan patienten utsättas för risk i upp till 4–6 dagar.

Följande symtom förekommer:

*Centrala nervsystemet:* Somnolens, apati, koma, ataxi, rastlöshet, agitation, hyperreflexi, muskelspänning och koreoatetos, krampanfall. Dessutom kan symtom på serotonergt syndrom (t.ex. hyperpyrex, myoklonus, delirium och koma) förekomma.

*Hjärtat och blodcirkulationen:* hypotension, takykardi, QTc-förlängning och rytmstörningar, inklusive torsades de pointes, retledningsrubbningar, chock, hjärtsvikt, mycket sällsynt hjärtstopp. Även andningsförlamning, cyanos, illamående, feber, mydriasis, svettning och oliguri eller anuri kan förekomma.

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot och behandlingen är främst symtomatisk och supportiv.

Alla som misstänks ha fått en överdos av Anafranil, särskilt barn, ska behandlas på sjukhus och noggrant övervakas i åtminstone 72 timmar.

Vid förgiftningsfall utförs ventrikelsköljning eller framkallas kräkning så snart om möjligt om patienten är vid medvetande. Om patienten är medvetslös säkerställs luftvägarna med trakeostomitub med kuff före ventrikelsköljning. Kräkning får inte framkallas. Dessa åtgärder rekommenderas ännu under 12 timmar eller en längre tid efter överdosering, eftersom läkemedlets antikolinerga effekt kan försena magtömningen. För att minska absorptionen av läkemedlet kan administrering av medicinskt kol vara till hjälp.

Eftersom fysostigmin kan orsaka kraftig bradykardi, asystoli och krampanfall, rekommenderas inte användning av det vid överdosering med Anafranil. Hemodialys och peritonealdialys är ineffektiva på grund av klomipramins stora distributionsvolym och låga plasmakoncentration.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tricykliskt antidepressivum. Noradrenalin- och primärt serotoninåterupptagshämmare (icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare). ATC-kod: N06AA04.

#### Verkningsmekanism

Anafranils terapeutiska effekt antas grunda sig på dess förmåga att hämma både noradrenalins och serotoninens (5-HT) cellupptag i de synaptiska nervändarna, varav hämningen av cellupptaget av 5-HT är dominerande. Typiska farmakologiska egenskaper hos klomipramin är dess antagonistiska effekt på alfa 1-receptorer, antikolinerga effekt, antihistaminliknande effekt och antagonistiska effekt på 5-HT-receptorer.

#### Farmakodynamiska effekter

Anafranil påverkar hela depressionsbilden, inklusive typiska särdrag, såsom psykomotorisk retardation, depressivt humör och ångest. Det kliniska svaret uppnås vanligen inom 2–3 veckor efter påbörjad behandling.

Anafranil har en specifik effekt på tvångssyndrom, skilt från de antidepressiva effekterna.

Vid kronisk smärta av somatiska orsaker eller utan somatiska orsaker påverkar Anafranil troligen genom att främja transmissionen av serotonin och noradrenalin.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Klomipramin absorberas fullständigt från magtarmkanalen. Den systemiska biotillgängligheten av oförändrat klomipramin minskar till 50 % på grund av den aktiva metaboliten N-desmetylklomipramin som bildas genom förstapassagemetabolism i levern.

Klomipramins maximala plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) efter administrering av en enskild 25 mg tablett var  $63,37 \pm 12,71$  ng/ml ( $T_{max}$   $4,83 \pm 0,39$  h) och efter administrering av en 75 mg depottablett  $32,55 \pm 8,10$  ( $T_{max}$   $9,00 \pm 1,81$  h).

Administrering av 25 mg tablett tre gånger dagligen (eller 75 mg depottablett en gång dagligen) som vanligen rekommenderas som underhållsdos vid depression ger steady-state-koncentrationer som varierar mellan 20 och 175 ng/ml.

Steady-state-koncentrationen för den aktiva metaboliten N-desmetylklomipramin visar motsvarande variation. Metabolitkoncentrationerna är dock i genomsnitt 40–85 % högre än för klomipramin vid doser på 75 mg dagligen.

#### Distribution

Serumproteinbindningsgraden för klomipramin är cirka 98 %. Klomipramin distribueras i hög grad i kroppen med en skenbar distributionsvolym på cirka 12 till 17 l/kg kroppsvikt. Koncentrationen av klomipramin i cerebrospinalvätskan är ungefär 2 % av plasmakoncentrationen. Koncentrationen av klomipramin är samma i bröstmjölk och plasma. Klomipramin passerar placenta.

#### Metabolism

Den huvudsakliga metabola vägen för klomipramin är demetylering till en aktiv metabolit, N-desmetylklomipramin. N-desmetylklomipramin kan bildas genom flera P450-enzymers, främst CYP3A4, CYP2C19 och CYP1A2. Klomipramin och N-desmetylklomipramin hydroxyleras, då 8-hydroxyklomipramin eller 8-hydroxi-N-desmetylklomipramin bildas. Klomipramin hydroxyleras också i position 2 och N-desmetylklomipramin kan vidare demetyleras, då didesmetylklomipramin bildas. 2- och 8-hydroximetaboliterna utsöndras främst som glukuronider i urinen. Eliminering av de aktiva substanserna klomipramin och N-desmetylklomipramin, där 2- och 8-hydroxyklomipramin bildas, katalyseras av CYP2D6.

## **Eliminering**

Halveringstiden för eliminering av klomipramin och N-desmetylklomipramin är cirka 21 respektive 36 timmar.

Ungefär 2/3 av en singeldos klomipramin utsöndras i urinen och 1/3 i faeces som vattenlösliga konjugater. Av en given dos utsöndras ungefär 2 % klomipramin oförändrat och 0,5 % som N-desmetylklomipramin i urinen.

### *Föda*

Föda har ingen betydande inverkan på farmakokinetiken för klomipramin. Vid administrering av Anafranil och samtidigt intag av föda kan absorptionen bli något fördröjd.

### *Dosproportionalitet*

Läkemedlet har en dosproportionell farmakokinetik över dosintervallet 25 till 150 mg.

### *Ålderns inverkan*

Klomipramin har lägre clearance hos äldre patienter, jämfört med yngre vuxna patienter. Terapeutiska steady-state-koncentrationer har rapporterats vid doser som är lägre än vad som rapporterats för medelålders patienter. Klomipramin bör användas med försiktighet hos äldre patienter.

### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns inga specifika data om farmakokinetiken för klomipramin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Trots att läkemedlet utsöndras som inaktiva metaboliter i urinen och faeces, kan ansamling av de inaktiva metaboliterna resultera i ackumulering av modersubstansen och dess aktiva metaboliter. Vid måttligt till svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas övervakning av patienten under behandlingen.

### *Nedsatt leverfunktion*

Klomipramin metaboliseras i levern via enzymerna CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 och CYP1A2. Nedsatt leverfunktion kan påverka dess farmakokinetik. Klomipramin bör administreras med försiktighet till patienter som har nedsatt leverfunktion.

### *Etnicitet*

Även om effekten av etnisk härkomst och ras på farmakokinetiken av klomipramin inte har studerats i stor utsträckning, påverkas metabolismen av klomipramin och dess aktiva metaboliter stort av genetiska faktorer då de avsevärt minskar eller ökar metabolismen. Metabolismen av klomipramin hos kaukasisk population kan inte extrapoleras till asiater, framför allt inte till japaner och kineser, på grund av de uttalade skillnaderna i metabolismen av klomipramin hos dessa två etniska grupper.

### *Depottablett*

Den farmakokinetiska profilen för Anafranil depottabletter är jämn då den terapeutiska plasmakoncentrationen upprätthålls över 24 timmar. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 9 timmar efter dosering. Efter administrering av 75 mg depottablett är observerad  $C_{max}$  hälften av de maximala koncentrationsnivåer som uppnås efter administrering av en tablett på 25 mg tre gånger dagligen. Totalexponeringen förändras dock inte. Vid upprepad administrering av depottabletter ligger de uppnådda  $C_{min}$ - och  $C_{max}$ -nivåerna vid steady-state på det terapeutiska området. Depottabletterna är bioekvivalenta med de dragerade tabletterna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### *Toxicitet vid upprepad dosering*

Fosfolipidos och testikulära förändringar, som ofta associeras med tricykliska substanser, har observerats med klomipraminhydroklorid vid doser > 10 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa.

### *Reproduktionstoxicitet*

Inga oönskade effekter på reproduktionsförmågan observerades hos hanrätta eller honrätta vid orala doser upp till 24 mg/kg.

Inte heller några teratogena effekter upptäcktes hos möss, råttor eller kaniner vid doser upp till 100, 50 respektive 60 mg/kg.

### *Mutagenicitet*

Ett flertal mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* har inte visat på någon mutagen aktivitet av klomipraminhydroklorid.

### *Karcinogenicitet*

Det fanns inga belägg för karcinogenicitet hos möss och råttor efter 104 veckors behandling med klomipraminhydroklorid.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*10 mg och 25 mg tablett:*

Hypromellos

Laktosmonohydrat (33 mg och 15 mg)

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Talk

Kopovidon

Makrogol 8000

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Järnoxid (E172)

Sackaros

Titandioxid (E171)

*25 mg tablett innehåller även:* Glycerol (85 %) och stearinsyra

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

*10 mg:* Inga särskilda förvaringsanvisningar.

*25 mg:* Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100. Förpackningsmaterial: PVC/PE/PVDC/aluminiumblisterförpackning.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

zr pharma& GmbH, Hietzinger Hauptstrasse 37, 1130 Wien, Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*10 mg: 6396*

*25 mg: 5977*

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

*10 mg: Datum för det första godkännandet: 10 maj 1972, Datum för den senaste förnyelsen:  
11 december 2007*

*25 mg: Datum för det första godkännandet: 21 januari 1970, Datum för den senaste förnyelsen:  
11 december 2007*

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.12.2021