

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Klomipramin Mylan 10 mg tabletter

Klomipramin Mylan 25 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller: klomipraminhydroklorid 10 mg respektive 25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

10 mg: vita, filmdragerade, välvda, diameter 5,5 mm, märkta "C110" och "G".

25 mg: vita, filmdragerade, välvda, diameter 5,5 mm, märkta "C125" och "G".

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Egentlig depression med melankoli. Djupa eller långvariga egentliga depressioner utan melankoli. Paniksyndrom med eller utan agorafobi. Agorafobi. Tvångstillstånd. Associerade symtom vid narkolepsi (speciellt kataplexi, sömnparalys och hypnagoga hallucinationer). Idiopatiskt smärtsyndrom med depressiva symtom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen bedöms individuellt för varje patient. Optimal effekt bör eftersträvas med så låg dos som möjligt. För att undvika återfall bör fortsatt underhållsbehandling med optimal dos ges efter det att behandlingssvar erhållits. För patienter med en historia av återkommande depressioner krävs en längre tids underhållsbehandling. Duration av underhållsbehandling och behov av ytterligare behandling bör utvärderas regelbundet.

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

Abrupt avbrytande av behandling med Klomipramin Mylan 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 Klomipramin avslutas.

Depressionsbehandling av vuxna: Behandling inleds i regel med en dagsdos på 25-50 mg. Dagsdosen ökas gradvis upp till 75-150 mg under första veckan. Dosen ges vid ett eller uppdelas på tre tillfällen. Huvuddelen av dosen kan med fördel ges till kvällen. Dosen bibehålls tills en tydlig förbättring av det depressiva tillståndet inträtt. Behandlingen bör pågå under minst 3 vanligen 6 månader efter symtomfrihet. Utsättning bör ske successivt. Terapeutiska effekten kan i regel bedömas först efter 2-3 veckors behandling. Om förbättring av patientens tillstånd ej inträtt inom en månad bör specialist konsulteras.

Ångest med panikattacker, agorafobi: Behandlingen inleds med 10 mg dagligen och dosen höjs därefter stegvis tills påtaglig effekt ses, oftast mellan 25-100 mg dagligen. Om så erfordras kan dosen höjas till 150 mg dagligen. Doshöjning bör ske med större försiktighet än vid behandling av depressioner då vissa patienter initialt kan reagera med övergående ångestförstärkning. Behandlingen är långvarig (minst 6 månader).

Tvångstillstånd: Dosen höjs stegvis tills påtaglig effekt ses, ibland till 150-200 mg dagligen. Som regel är en försiktig doshöjning indicerad på grund av stor biverkningskänslighet.

Narkolepsi: Initialt ges 25 mg till natten och dosen höjs sedan gradvis under 2-4 veckor. Den maximala dos är ofta lägre än vid depressionsbehandling (25-100 mg). Effekten kan sätta in redan efter 1-2 dygn. "Rebound" av kataplexi kan förekomma vid utsättande. Behandlingen är långvarig.

Idiopatiskt smärtsyndrom: Behandlingen inleds med 10 mg/dag. Dosen höjs därefter stegvis tills påtaglig effekt ses. Som regel är en försiktig doshöjning indicerad på grund av stor biverkningskänslighet. Dosen är individuell och kan variera mellan 25-150 mg/dygn.

Administreringssätt

Klomipramin Mylan bör sväljas hela eftersom klomipraminhydroklorid smakar illa. Klomipramin Mylan kan ges med eller utan föda.

Dosering och administrering hos särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Klomipramin bör ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Klomipramin bör ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

Äldre patienter svarar generellt starkare än patienter i andra åldersgrupper på behandling med Klomipramin Mylan. Klomipramin Mylan bör användas med försiktighet hos äldre patienter och doserna bör ökas med försiktighet. Dagsdosen bör hållas låg och inledas med 10 mg. Dosen höjs stegvis med 10 mg var eller varannan dag. Dagsdosen uppdelas på två dostillfällen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Hos barn och ungdomar finns det inte tillräckliga bevis för säkerheten och effekten av Klomipramin Mylan vid behandling av depressiva tillstånd, ångest- och panikattacker, narkolepsi och kroniska smärttillstånd. Användning av Klomipramin Mylan hos barn och ungdomar under 18 år på dessa indikationer

rekommenderas därför inte. Ingen erfarenhet finns av behandling av barn som är yngre än 5 år (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot klomipramin eller mot något hjälpämne. Korsöverkänslighet mot tricykliska antidepressiva av dibenzazepin-gruppen. Nyligen genomgången hjärtinfarkt. Samtidig behandling med MAO-hämmare. Kongenitalt långt QT syndrom.

4.4 Varningar och försiktighet

Anafylaktisk chock

Isolerade fall av anafylaktisk chock har rapporterats.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

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

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

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

Recept på Klomipramin Mylan bör skrivas ut på den minsta förpackningen för att minska risken för överdos.

Andra psykiatriska effekter

Vid behandling av det depressiva inslaget hos patienter med schizofreni kan de psykotiska symtomen förvärras. Hos patienter med manodepressiv psykos kan en förskjutning mot den maniska fasen äga rum.

Kardiovaskulära sjukdomar

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Klomipramin Mylan till patienter med: Hjärtinsufficiens, AV-block och vissa andra arytmier.

Det finns en risk för QT_c-förlängning och Torsades de points, särskilt vid plasmakoncentrationer av klomipramin som överskrider de terapeutiska. Höga plasmakoncentrationer av klomipramin kan uppstå vid

terapeutiska doser om klomipramin administreras tillsammans med serotoninupptagshämmare, SSRI, eller serotonin- eller noradrenalin återupptagshämmare, SNRI. Därför skall samtidig administrering av läkemedel som kan orsaka ackumulering av klomipramin undvikas. Även samtidig användning av läkemedel som kan förlänga QT intervallet skall undvikas (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt samt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Det är fastställt att hypokalemi utgör en riskfaktor för QT_c-förlängning och Torsades de points. För att undvika ökad risk för QT_c-förlängning bör hypokalemi behandlas innan Klomipramin insättes (se avsnitt 4.2). Klomipramin bör användas med försiktighet tillsammans med SSRI, SNRI och diuretika. Patienter med hjärtsjukdomar under långvarig behandling med höga doser bör fortlöpande undersökas med avseende på hjärtfunktion. Patienter med benägenhet för ortostatism bör regelbundet kontrolleras med avseende på blodtryck. Hos patienter med hypertyreoidism kan oönskade kardiella effekter förväntas öka som ett resultat av antikolinerga effekter.

Konvulsioner

Okontrollerad epilepsi, sänkt kramptröskel. Utsättning av kramptröskelhöjande substanser (t ex bensodiazepiner) bör ske med försiktighet. Patienter med epilepsi skall ha adekvat antiepileptisk medicinering under behandlingen.

Serotonergt syndrom

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

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

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

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

Vissa opioider medför samma problematik (dextrometorfan, petidin, tramadol och buprenorfin).

För patienter som tidigare behandlats med irreversibla MAO-hämmare bör minst 14 dagar förflyta innan patienten överförs till klomipramin. Patienter som behandlats med reversibla MAO-hämmare med kort halveringstid (t ex moklobemid) kan överföras till klomipramin efter ett dygn. Omvänt bör cirka två veckor förflyta innan patienter som behandlats med klomipramin överförs till en MAO-hämmare.

Antikolinerga effekter

Behandling med Klomipramin Mylan kan leda till ökad kariesrisk hos vissa patienter till följd av minskad salivsekretion, speciellt vid långtidsbehandling. Patienterna bör därför informeras om vikten av noggrann tandhygien. Hos kontaktlinsbärare kan minskat tårflöde förorsaka skador på hornhinnan.

Attack av akut glaukom, orsakad av pupillvidgning, kan utlösas hos en person med grund främre kammare och trång kammarvinkel, vilket dock är ovanligt.

Särskilda patientpopulationer

Svår njur- eller leverinsufficiens. Hos patienter med lever- eller njursjukdom bör leverenzymvärden och njurfunktion kontrolleras regelbundet. Binjuremärgtumörer, t ex feokromocytom. Uttalad ortostatism. Prostatahypertrofi och benägenhet för urinretention.

Klomipramin Mylan kan orsaka paralytisk ileus, speciellt hos äldre och sängliggande patienter, därför skall den användas med försiktighet till patienter med kronisk obstipation.

Hud- och slemhinneblödningar har rapporterats vid behandling med Klomipramin Mylan. Klomipramin Mylan bör därför användas med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som ger ökad risk för blödningar, t ex antikoagulantia, salicylsyraderivat, icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID) samt hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

Äldre

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.

Pediatrisk population

Klomipramin Mylan ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. Kliniska studier av depression hos barn i denna åldersgrupp har inte påvisat någon effekt för denna grupp av läkemedel. Kliniska studier av andra antidepressiva läkemedel har påvisat risk för suicidalitet, självskadebeteende och fientlighet hos barn och ungdomar. Denna risk kan också föreligga för Klomipramin Mylan. Behandling med Klomipramin Mylan 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.

Ingen erfarenhet finns av behandling med barn som är yngre än 5 år. Familjer och vårdnadshavare till alla patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel för både psykiatriska och andra indikationer, skall uppmärksammas på behovet att monitorera patienterna för uppkomsten av andra psykiatriska symtom (se avsnitt 4.8 Biverkningar) såväl som uppkomsten av självmordsbeteende samt att rapportera dessa symtom omedelbart till läkare.

Avslutande av behandlingen

Hastigt utsättande av klomipramin kan ge upphov till utsättningssymtom, se vidare 4.8 Biverkningar. Om beslutet har fattats att avsluta behandlingen, skall läkemedlet så fort som möjligt utsättas, men med medvetande om att snabb utsättande kan vara förenat med utsättningssymtom (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Laktosmonohydrat

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av andra läkemedel på klomipramins farmakokinetik

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP2D6 (t.ex. kinidin, propafenon, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, moklobemid m.fl) kan leda till förhöjda koncentrationer av klomipramin och den aktiva metaboliten N-desmetylklomipramin. Fullständig hämning av enzymet kan ge upp till 3 gånger högre plasmakoncentrationer av de aktiva substanserna. En reduktion av klomipramindosen kan krävas vid insättning av CYP2D6-hämmare och en ökning kan krävas vid utsättning. Indikationer finns för att också hämma av enzymet CYP3A4 och/eller transportproteinet P-glykoprotein (makrolidantibiotika, vissa

svampmedel, flera HIV proteashämmare etc) kan ge ökade plasmakoncentrationer av de båda aktiva substanserna.

Enzymerna CYP2C19 och CYP3A4 samt möjligen CYP1A2 förefaller katalysera metabolismen av klomipramin till den aktiva N-desmetylm metaboliten. Hämmare av dessa enzym kan öka plasmakoncentrationen av klomipramin och sänka koncentrationen N-desmetylklomipramin. Interaktionens kliniska relevans är okänd. Samtidig administrering av valproat med klomipramin kan orsaka hämning av CYP2C och/eller UGT-enzym er, resulterande i förhöjda serumnivåer av klomipramin och desmetylklomipramin. Samtidig administrering av klomipramin med grapefrukt, grapefruktjuice eller tranbärsjuice kan öka plasmakoncentrationerna av klomipramin.

Läkemedel som inducerar cytokrom P450-enzym er ökar sannolikt klomipramins metabolism. Detta kan ge en reduktion av de aktiva substansernas plasma koncentrationer och därmed av den terapeutiska effekten. En justering av dosen krävs sannolikt vid in- och utsättning av inducerande läkemedel. Kända inducerare är t.ex. rifampicin, antikonvulsiva läkemedel, vissa HIV-läkemedel, johannesört (*Hypericum perforatum*), cigarettrök mm.

Rökning inducerar enzymet CYP1A2. Hos rökare var steady state-plasmakoncentrationen av klomipramin sänkt 2-faldigt jämfört med hos ickerökare (ingen förändring i N-desmetylklomipramin). En dosjustering kan krävas vid en drastisk förändring av cigarettkonsumtionen.

Effekter av klomipramin på andra läkemedels farmakokinetik

Klomipramin hämmar enzymet CYP2D6. Klomipramin kan därför ge ökade plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Detta är särskilt viktigt för läkemedel vars dos titreras individuellt t.ex. B-blockerare, antiarytmika, tricykliska antidepressiva medel, SSRIs, mianserin, venlafaxin, många neuroleptika etc.

Följande kombinationer med klomipramin bör undvikas

Serotonerga läkemedel: MAO-hämmare, litium, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel eller buprenorfin (opioid)) ska användas med försiktighet eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Vid övergång från en serotoninupptagshämmare till MAO-hämmaren moklobemid måste ca 2 veckor förflöta innan behandling med moklobemid insättes. På grund av den långa halveringstiden för serotoninupptagshämmare finns det annars en risk att utveckla serotonergt syndrom. Patienten kan däremot byta från moklobemid till serotoninupptagshämmare efter 24 timmar eftersom moklobemid har kort halveringstid. Moklobemid är en potent hämmare av CYP2D6.

Tioridazin: Kombinationer med tioridazin kan ge svåra hjärtarytmier.

Följande kombinationer med klomipramin kan kräva dosanpassning:

Adrenalin: Terapeutiska doser av tricykliska antidepressiva har gett en 3-faldig ökning av adrenalins pressoreffekt. Samtidig behandling kan utgöra en risk för ökad kardiovaskulär effekt av adrenalin.

Cimetidin: H₂-receptor agonister hämmar ett flertal cytokrom P450 enzym er, inklusive CYP2D6 och CYP3A4 och kan därigenom höja koncentrationen av tricykliska antidepressiva.

Dopamin: Dopamin frisätter noradrenalin vars effekt kan förstärkas när dess återupptag i adrenerga nerver är blockerad. Dopamin skall därför endast ges i låga doser till patienter som behandlas med antidepressiva medel och de cirkulatoriska effekterna skall noga övervakas.

Fenobarbital: Barbiturater kan minska plasmakoncentrationen av tricykliska antidepressiva.

Fluoxetin: Fluoxetin har en starkt hämmande effekt på CYP-2D6, det enzym som metaboliserar flertalet tricykliska antidepressiva. Plasmakoncentrationen av antidepressiva kan därför stiga kraftigt om fluoxetin insättes. På grund av den långa halveringstiden för fluoxetin och dess metabolit kan interaktionen kvarstå veckor efter avslutad behandling. Vid insättning av fluoxetin kan hämningen uppträda först efter flera dagar och därefter öka gradvis i veckor.

Fluvoxamin: Fluvoxamin hämmar enzymen CYP1A2 och CYP2C19. Samtidig behandling med fluvoxamin och tricykliska antidepressiva har resulterat i ökad plasmakoncentration av de tricykliska medlen. Steady-state serum koncentrationer av klomipramin ökade ca 4 gånger vid samtidig administrering av fluvoxamin.

Kinidin och propafenon: Kinidin och propafenon är potenta hämmare av CYP2D6. En kombination med tricykliska antidepressiva kan sannolikt öka koncentrationen av antidepressiva till nivåer jämförbara med en långsam metaboliserare avseende CYP2D6.

Klonidin: Den blodtrycksnedsättande effekten av klonidin kan möjligen reduceras av tricykliska antidepressiva.

Kodein: Kodein är sannolikt verksamt genom att O-demetyleras till morfin via CYP2D6. Denna bioaktivering hämmas av ett flertal CYP2D6-substrat såsom t ex antidepressiva medel. Dessa läkemedel kan därför motverka effekten av kodein.

Levomepromazin: Plasmakoncentrationen av klomipramin och dess demetylerade metabolit tenderar att öka vid samtidig administrering av levomepromazin.

Metylfenidat: Kan genom hämning av metabolismen höja koncentrationen av tricykliska antidepressiva.

Morfin: Klomipramin förstärker den analgetiska effekten av morfin. Detta kan delvis förklaras av att antidepressiva medel ökar biotillgängligheten av morfin.

Neuroleptika: Ett flertal neuroleptika och de flesta antidepressiva medel metaboliseras av CYP-2D6 och de kan därför hämma varandras metabolism, ge förhöjd koncentration av tricykliska antidepressiva läkemedel och därigenom orsaka sänkt tröskel för konvulsioner och epileptiska anfall.

Noradrenalin: Effekten av noradrenalin förstärks av tricykliska antidepressiva eftersom de hämmar upptaget av noradrenalin i adrenerga nerver. Samtidig administrering utgör en risk för adrenerg syndrom.

NSAIDs och antikoagulantia: Farmakodynamiska interaktioner med läkemedel som ger ökad risk för blödningar, t ex antikoagulantia, salicylsyraderivat, icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID) och bör beaktas på grund av ökad risk för blödning då klomipramin ges samtidigt.

Paroxetin och sertralin: Paroxetin har en starkt hämmande effekt på CYP 2D6 som metaboliserar tricykliska antidepressiva. Sertralin har också en hämmande effekt på CYP2D6. Detta kan resultera i en kraftigt ökad plasmakoncentration av antidepressiva medel.

Warfarin: 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, men en noggrann monitorering av plasma protrombin rekommenderas vid in- och utsättning av klomipramin.

Kolestipol och kolestyramin: Samtidig administrering av jonbytande resiner såsom kolestyramin och kolestipol kan minska plasmanivåerna av klomipramin. Fördelning av doserna rekommenderas, på så sätt att klomipramin administreras åtminstone 2 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner.

Svaret på alkohol kan förstärkas vid samtidigt intag av klomipramin.

4.6 Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Klomipramin Mylan i gravida kvinnor som indikerar en potentiell risk för negativ effekt på fostret och för kongenital missbildning.

Klomipramin Mylan ska endast användas under graviditet om de förväntade fördelarna överväger den potentiella risken för fostret.

Tri- och tetracykliska antidepressiva passerar placenta.

Nyfödda vars mödrar hade behandlats med tricykliska antidepressiva medel ända till förlossningen visade utsättningssymtom såsom dyspné, letargi, kolik, irritabilitet, hyper- eller hypotension samt tremor, spasmer och konvulsioner under de första timmarna eller dagarna.

Klomipramin har hos nyfödda också beskrivits ge upphov till bl a tremor och krampanfall.

För att undvika dessa symtom, bör Klomipramin Mylan om möjligt gradvis sättas ut åtminstone 7 veckor före beräknat förlossningsdatum.

Amning

Klomipramin passerar över i modersmjölk och bör inte ges till ammande mödrar annat än i de fall då moderns behov bedömts vara större än den potentiella risken för barnet

Fertilitet

Inga negativa effekter på reproduktionsförmåga, inkluderande manlig och kvinnlig fertilitet, observerades hos råttor vid orala doser upp till 24 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som får Klomipramin Mylan bör informeras om att otydlig syn och påverkan på centrala nervsystemet samt andra psykiatriskt relaterade symtom som t ex somnolens, nedsatt reaktionsförmåga, konfusion, desorientering, förvärrad depression och delirium har observerats (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Vid förekomst av sådana effekter 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.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Tricykliska antidepressiva har antikolinerga effekter som är dosberoende och som minskar under behandlingens gång. Biverkningar minskar vanligtvis efter en tids behandling. Vanligaste biverkan är muntorrhet (mer än 50%).

Biverkningarna redovisas efter organsystem och frekvens mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Nedan redovisas biverkningar som inkommit från kliniska studier liksom från rapporter efter marknadsföring.

Tabell 1 Summering av biverkningar i tabellform

Tabell 1		
Organklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili
Endokrina systemet	Sällsynta	Störd ADH-insöndring
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Rastlöshet
	Vanliga	Oro, ökad ångest, agitation, aggression, delirium, förvirringstillstånd, desorientering, hallucinationer (ofta hos äldre patienter och patienter med Parkinsons sjukdom), sömnstörningar, mani, hypomani, depersonalisering, insomnia, mardrömmar, förvärrad depression, försämrat minne, nedsatt koncentrationsförmåga
	Mindre vanliga	Aktivering av psykotiska symtom
	Ingen känd frekvens*	Suicidtankar, suicidalt beteende
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, tremor, huvudvärk, myoklonier, somnolens
	Vanliga	Talsvårigheter, parestesier, muskelsvaghet, muskulär hypertoni
	Mindre vanliga	Krampanfall, ataxi
	Sällsynta	Elektroencefalografi-förändringar
	Mycket sällsynta	Malignt neuroleptika syndrom
	Ingen känd frekvens*	Serotonergt syndrom, extrapyramidala störningar (inklusive akatisi och tardiv dyskinesi)
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationssvårigheter, otydlig syn
	Vanliga	Pupillvidgning
	Sällsynta	Glaukom
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Sinustakykardi, palpitationer, EKGförändringar utan klinisk symtomatik (Tvåg, ST-segment)
	Mindre vanliga	Arytmier

	Sällsynta	Retledningsrubbningar, Torsade de Points (särskilt hos patienter med hypokalemi)
Blodkärl	Vanliga	Ortostatisk hypotension, blodvallningar
	Mindre vanliga	Ökat blodtryck
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Allergisk alveolit (pneumoni) med eller utan eosinofili
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, muntorrhet, obstipation
	Vanliga	Kräkning, gastrointestinala besvär, diarré, dysgeusia
	Sällsynta	Mag-tarmblödningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Transaminasstegringar
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot, intrahepatisk kolestas
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Allergisk dermatit (hudutslag, urtikaria), fotosensibilitetsreaktioner, pruritus
	Sällsynta	Ödem (lokala eller generella), missfärgningar av hud eller tunga, alopeci, purpura, hud- eller slemhinneblödningar, ekkymos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens*	Rabdomyolys (som en komplikation av malignt neuroleptika syndrom)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Miktionssvårigheter
	Sällsynta	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Libidostörning och erektil dysfunktion
	Vanliga	Galaktorré, gynekomasti
	Sällsynta	Vaginalblödning
	Ingen känd frekvens	Utebliven ejakulation, fördröjd ejakulation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, ökad aptit, viktökning, hyperhidros
	Vanliga	Minskad aptit, gäspningar
	Sällsynta	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner med hypotension, hög feber
Undersökningar	Ingen känd frekvens*	Ökad nivå prolaktin i blod

* Baserat på rapporter efter marknadsföring för Klomipramin Mylan givet peroralt eller intravenöst/intramuskulärt. Eftersom dessa biverkningar rapporteras på frivillig basis från en population av okänd storlek, är det inte möjligt att beräkna en tillförlitlig frekvens.

Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med klomipramin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Malignt neuroleptika syndrom är en mycket sällsynt oönskad reaktion när patienter behandlas med Klomipramin Mylan. Allvarliga symtom eller ändringar i biologiska parametrar som kan ha samband med Klomipramin Mylan är rabdomyolys, kreatininkinasstegring, myoglobinuria samt muskelstelhet.

En initial ökning av ångest kan erfaras av patienter med ångesttillstånd. Dessa symtom försvinner inom 1-2 veckor.

Förekomsten av kramper tycks vara dosrelaterad. I händelse av allvarliga biverkningar, t ex av neurologisk eller psykiatrisk art eller allergiska hudreaktioner skall behandling med Klomipramin Mylan utsättas.

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 och TCA. Mekanismen är okänd.

Äldre patienter är speciellt känsliga för antikolinerga effekter och för neurologiska, psykiska och kardiovaskulära reaktioner. Deras förmåga att metabolisera och eliminera läkemedel kan vara minskad, vilket leder till risk för ökade plasmakoncentrationer vid terapeutiska doser.

Symptom vid utsättning

Om behandlingen avbryts abrupt, särskilt efter en längre behandlingstid och med höga doser, uppträder ofta symptom i form av allmän sjukdomskänsla, illamående och tarmbesvär, darrighet och svettningar, sömnstörningar, överklighetskänsla och irritabilitet. Därför bör behandlingen avslutas gradvis, ibland under loppet av åtskilliga veckor. Risk finns annars att symptomen tolkas som ett recidiv och att läkemedelsbehandlingen förlängs i onödan.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Stora individuella variationer. Barn är proportionellt sett mer känsliga. Kliniska tecken på överdosering med klomipramin liknar de som rapporterats för andra tricykliska antidepressiva. Hjärtpåverkan och neurologiska störningar är huvudkomplikationer. Oavsiktligt intag hos barn ska bedömas som allvarligt och potentiellt dödligt oavsett intagen mängd.

Symtom uppträder i allmänhet inom 4 timmar efter intag och når sin högsta allvarlighetsgrad efter 24 timmar. På grund av försenad absorption (antikolinerg effekt), lång halveringstid samt enterohepatisk cirkulation, kan patienten utsättas för risk upp till 4-6 dagar.

Symtom: Symtomdebuten kan dröja eller komma snabbt och överraskande. Under de första timmarna dåsigheit eller excitation, oro, hallucinationer men även extrapyramidala symtom. Mydriasis, takykardi,

urinretention, torra slemhinnor, nedsatt tarmmotorik (toxisk megakolon i enstaka fall). Kramper. Feber. Senare plötsligt insättande CNS-depression, medvetslöshet, andningsdepression. Oftalmoplegi. Hjärtssymtom: Breddökade QRS-komplex, vanligen parallellitet mellan QRS-bredd och förgiftningens svårighetsgrad. Arytmier, främst de ventrikulära innebär risk (VT, "torsade de pointes", ventrikelflimmer); hjärtsvikt, blodtrycksfall, kardiogen chock. I uppvakningsskedet eventuellt åter förvirring, oro, hallucinos, ataxi. muskelstelhet, ARDS beskrivet vid svår förgiftning. Enstaka fall med esofagusspasm. Symtom liknande serotonergt syndrom (konfusion, feber, skakningar, ataxi, hyperreflexi, myoclonus, delirium och koma) kan observeras.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Täta kontroller av elektrolyter och blodgaser. Speciell risk utgör hypoxi, metabolisk acidosis och hypokalemi, som korrigeras noggrant. Kontinuerlig EKG-övervakning. Intubation och respiratorbehandling vid indikation. Breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier kan eventuellt reverseras av alkaliskt pH i blod (bikarbonat och moderat hyperventilation) samt snabbinfusion av hypertont natriumklorid (100-200 mmol Na⁺). Vid cirkulationssvikt trots ovanstående åtgärder lämpligt att monitorera hemodynamiken och med ledning härav ge vätska intravenöst, dobutamin, och eventuellt noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min). Glukagon 10 mg till vuxna (barn 50-150 µg/kg) intravenöst under 2 minuter, eventuellt följt av infusion kan också provas. Vid ventrikulära arytmier lidokain. Vid "torsade de pointes" och bradyarytmier isoprenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min) eller pacemaker. Vid ventrikulära arytmier av typ "torsade de pointes" kan även infusion av magnesiumsulfat vara effektivt. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat. Vid oro, hallucinos och kramper ges diazepam. Vid långdragna frekventa kramper muskelrelaxation och respiratorbehandling. Symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare (tricykliskt antidepressivum).
ATC-kod: NO6AA04

Klomipramin (klorimipramin) skiljer sig från imipramin, genom en klorering på en av molekylen sidoringar. Den antidepressiva effekten anses bero på en påverkan på monoaminerga neuron i CNS. Klomipramin hämmar framför allt återupptaget av 5-hydroxitryptamin (serotonin). Klomipramin och dess biologiskt aktiva metabolit desmetylkломipramin hämmar också återupptaget av noradrenalin. I likhet med övriga antidepressiva inducerar klomipramin och dess metaboliter förändringar i monoaminerga receptorer känslighet. Härtill kommer antihistaminerga och antikolinerga effekter. Klomipramin ger endast undantagsvis upphov till besvärande sedering.

Speciellt vid parenteral administrering ger klomipramin snabba behandlingsresultat. Detta antas bero på en långsammare metabolisering (ingen "första passage-effekt") vilket resulterar i ett högre förhållande mellan modersubstans och metabolit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter snabb ($T_{max} = 3\frac{1}{2}$ tim) och i det närmaste fullständig absorption vid peroral tillförsel sker en snabb metabolisering i levern. Biotillgängligheten av klomipramin är ca 50% på grund av första passage metabolism till den aktiva metaboliten desmetylkломipramin.

Administrering av 25 mg tablett tre gånger dagligen eller en depottablett 75 mg per dag ger steady state-koncentrationer som varierar mellan 20 och 175 ng/ml. Steady state-koncentrationen för metaboliten desmetylklomipramin visar motsvarande variation men är 40-85% högre än för klomipramin.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för klomipramin är 98%. Klomipramin distribueras i hög grad i kroppen med en skenbar distributionsvolym på cirka 12 till 17 l/kg kroppsvikt.

Halten av klomipramin i cerebrospinalvätskan är ungefär 2% av plasmakoncentrationshalten.

Klomipramin passerar över i modersmjölk och ger motsvarande plasmakoncentrationer samt passerar placenta.

Metabolism

Klomipramin elimineras huvudsakligen genom metabolism katalyserad av ett flertal enzymer. Det första och främsta metabolismsteget förefaller vara demetylering till den aktiva metaboliten

N-desmetylklomipramin katalyserad av CYP2C19, CYP3A och möjligen CYP1A2. Både klomipramin och den aktiva metaboliten metaboliseras vidare genom hydroxyleringar och konjugering. Eliminationen av de båda aktiva beståndsdelarna verkar delvis katalyseras av CYP2D6.

Eliminering

Den biologiska halveringstiden för klomipramin och desmetylklomipramin är cirka 21 respektive 36 timmar. Ungefär 2/3 av en singeldos klomipramin utsöndras i urinen och 1/3 i faeces. Av en given dos utsöndras ungefär 2% klomipramin oförändrat och 0,5% som desmetylklomipramin.

Effekt av mat

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

Dosproportionalitet

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

Äldre

Klomipramin har relativt lågt 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

Farmakokinetiken för klomipramin hos patienter med nedsatt njurfunktion är inte undersökt. 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 metabolit. Vid måttligt till svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas monitorering av patienten under behandlingen.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för klomipramin hos patienter med nedsatt leverfunktion är inte undersökt. Klomipramin metaboliseras i stor utsträckning i levern av 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 metabolit av genetiska faktorer som

leder till långsam metabolism av läkemedlet och den aktiva metaboliten. Metabolismen av klomipramin hos kaukasisk population kan inte extrapoleras till asiater, framförallt inte till japaner och kineser, på grund av de uttalade skillnaderna i metabolismen av klomipramin mellan kaukasier och asiater.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

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

Reproduktionstoxicitet

Inga oönskade effekter på reproduktionsförmågan, inkluderande manlig och kvinnlig fertilitet, observerades hos råttor vid doser upp till 24 mg/kg/dag. Inga teratogena effekter upptäcktes hos möss, råttor eller kaniner vid doser upp till 100, 50 respektive 60 mg/kg/dag.

Mutagenicitet

Studier *in vitro* och *in vivo* har inte visat på någon mutagen aktivitet av klomipraminhydroklorid.

Carcinogenicitet

Det fanns inga belägg för carcinogenicitet hos möss och råttor efter 104 veckors behandling med klomipraminhydroklorid vid doser på upp till 80 respektive 100 mg/kg/dag.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon, natriumstärkelseglykollat, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (färgämne E 171), makrogol och talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg: Tryckförpackning 30 och 100x1 (endos) tabletter.

Plastburk 100 och 250 tabletter: Endast för dosdispensering/sjukhusbruk.

25 mg: Tryckförpackning 30 och 100x1 (endos) tabletter.

Plastburk 100 och 200 tabletter: Endast för dosdispensering/sjukhusbruk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 11339, 25 mg: 11340

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1991-04-26
Förnyat godkännande: 2006-04-26

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-12-09