

1. december 2023

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Anafranil, overtrukne tabletter

**0. D.SP.NR.**  
2887

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Anafranil

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
En tablet indeholder 10 mg eller 25 mg clomipraminhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:  
Anafranil 10 mg indeholder 33,25 mg lactosemonohydrat og 28,23 mg saccharose.  
Anafranil 25 mg indeholder 15,00 mg lactosemonohydrat og 16,50 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Overtrukne tabletter

Anafranil 10 mg: lysegul, trekantet, bikonvex sukkerovertrukken tablet.

Anafranil 25 mg: lysegul, rund, bikonvex sukkerovertrukken tablet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
Moderat til svær depression.

**4.2 Dosering og administration**  
Når respons er opnået bør vedligeholdelsesbehandling fortsættes med optimal dosis for at undgå tilbagefald. Patienter som tidligere har haft tilbagevendende depression kræver vedligeholdelsesbehandling i en længere periode. Varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen og behovet for yderligere behandling bør revideres jævnligt.

Pludselig afbrydelse af Anafranil behandling bør undgås på grund af eventuelle bivirkninger. Dosering bør derfor stoppes gradvis efter regelmæssig anvendelse i en længere periode og patienten bør monitoreres forsigtig når behandling med Anafranil afbrydes.

Formuleringer med umiddelbar afgivelse (overtrukne tabletter, kapsler) og depottabletter kan blive anvendt skiftende i ækvivalente doser.

### **Voksne**

Start behandlingen med 50-75 mg/dag (1 overtrukket tablet á 25 mg, 2-3 gange daglig eller 1 depottablet á 75 mg 1 gang daglig (helst om aftenen)). Øg daglig dosis gradvist, fx med 25 mg med et par dages interval (afhængig af, hvordan medicinen tolereres), til 100-150 mg i løbet af den første uges behandling. I svære tilfælde kan denne dosis øges til maksimalt 250 mg daglig. Når der ses tydelig forbedring, justeres den daglige dosis til et vedligeholdelsesniveau på omkring 50-100 mg daglig.

### **Dosering og administration hos specielle populationer**

#### **Geriatrisk population**

Ældre patienter udviser generelt en større respons til Anafranil end patienter i den mellemliggende aldersgruppe. Anafranil bør anvendes med forsigtighed hos ældre patienter og dosis bør øges forsigtigt. Start behandlingen med 10 mg daglig. Dosis øges gradvist til et optimalt niveau på 30-50 mg daglig, hvilket bør være nået efter ca. 10 dage, og som opretholdes indtil behandlingen seponeres.

#### **Børn og unge (0-17 år)**

Der er ikke tilstrækkelig dokumentation for sikkerheden og effekten af Anafranil til behandling af depressive tilstande af varierende ætiologi og symptomatologi hos børn og unge. Brugen af Anafranil til behandling af depression hos børn og unge (0-17 år) anbefales derfor ikke.

#### **Nedsat nyrefunktion**

Anafranil bør gives med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### **Nedsat leverfunktion**

Anafranil bør gives med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### **Administrationsmåde**

Administrationsmåde (oral eller parenteral) bør tilrettelægges i forhold til den enkelte patients tilstand. Depottabletterne bør svælges hele. Delbare tabletter (delelige depottabletter) kan blive halveret, så doseringen kan blive tilpasset individuelt, men de skal ikke tygges

Anafranil kan tages med eller uden mad.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, eller krydssensitivitet over for tricykliske antidepressiva (TCA) af benzodiazepingruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Anafranil skal ikke gives i kombination med, eller inden for 14 dage før eller efter behandling med monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.5). Samtidig behandling med selektive, reversible MAO-A-hæmmere, såsom moclobemid, er også kontraindiceret.
- Nyligt myokardieinfarkt.
- Medfødt langt QT syndrom.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### **Selvmod/selvmodstanker eller klinisk forværring**

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmodstanker, selvdestruktive handlinger og selvmod (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmodstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmodstanker eller for at forsøge at begå selvmod og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

##### **Andre psykiatriske virkninger**

Der er observeret aktivering af psykose hos patienter med skizofreni i behandling med TCA.

Der er rapporteret hypomaniske og maniske episoder under depressiv fase hos patienter med cyklisk affektive forstyrrelser i behandling med et TCA. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at reducere dosis af Anafranil eller at seponere behandling og administrere et antipsykotikum. Efter episoden er aftaget kan lavdosisbehandling med Anafranil om nødvendigt genoptages.

Hos disponerede patienter kan TCA udløse farmakogene (delirium) psykoser, særligt om natten. Disse aftager inden for få dage efter seponering af lægemidlet.

Patienter, der lider af panikangst, kan opleve en mere udtalt angst i starten af behandlingen, hvilket normalt fortager sig i løbet af 14 dage.

##### **Kardielle og vaskulære lidelser**

Anafranil bør administreres med særlig forsigtighed til patienter med kardiovaskulære lidelser, specielt patienter med kardiovaskulær insufficiens, ledningsforstyrrelser (fx atrioventrikulært blok grad I-III) eller arytmier. Monitorering af hjertefunktion og EKG-monitorering er indiceret hos disse patienter.

Der kan være risiko for QTc-forlængelse og torsades de pointes, især ved supra-terapeutiske doser eller supra-terapeutiske plasmakoncentrationer af clomipramin, som kan opstå i tilfælde af samtidig administration af Selektive Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) eller Serotonin-/Noradrenerge Reuptake Inhibitors (SNRI). Samtidig administration af stoffer der kan forårsage akkumulering af clomipramin, bør derfor undgås. Ligeledes bør samtidig administration af stoffer, der kan forlænge QTc-intervallet undgås (se pkt. 4.5). Da hypokaliæmi er en risikofaktor for QTc-forlængelse og torsades de pointes takykardi, bør hypokaliæmi behandles inden der påbegyndes behandling med Anafranil (se pkt. 4.5). Før behandling med Anafranil initieres, anbefales det at undersøge patientens blodtryk, da patienter med postural hypotension eller labil cirkulation kan opleve blodtryksfald.

### **Serotonin syndrom**

På grund af risiko for serotonerg toksicitet, tilrådes det at overholde de anbefalede doser. Samtidig administration af clomipramin og andre serotonerge midler, fx selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er), tricykliske antidepressive stoffer, buprenorphin eller lithium kan medføre serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Symptomer på serotonin syndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier, gastrointestinale symptomer, hyperpyreksi, myoklonus, agitation, kramper, delirium og koma.

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge lægemidler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten nøje, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

For Fluoxetin anbefales en udvaskningsperiode på 2-3 uger, før og efter behandling med fluoxetin.

Hvis der er mistanke om serotonin syndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

### **Krampeanfald**

TCA nedsætter krampetærskelen, og Anafranil bør derfor anvendes med stor forsigtighed til patienter med epilepsi eller andre disponerende faktorer, som hjerneskader med forskellig ætiologi, samtidigt brug af neuroleptika, alkoholabstinenser eller tidligere forbrug af lægemidler med antikonvulsive egenskaber (fx benzodiazepiner). Incidensen af kramper synes at være dosisrelateret, og den anbefalede totale daglige dosis af Anafranil bør derfor ikke overskrides.

Ligesom ved beslægtede TCA, bør Anafranil kun administreres i forbindelse med elektrochokbehandling under omhyggelig supervision.

### **Antikolinerge virkninger**

Anafranil bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget intraokulært tryk, snærvinklet glaukom eller urinretention (fx prostatasygdomme) i anamnesen på grund af de antikolinerge egenskaber.

Nedsat tåredannelse og akkumulering af slimsekretion, grundet den antikolinerge effekt af TCA, kan forårsage skade på det korneale epithelium hos patienter med kontaktlinser.

### **Caries og forandringer i mundslimhinden**

Patienter bør informere deres tandlæge om, at de er i behandling med Anafranil, da mundtørhed kan medføre forandringer af mundslimhinden, betændelsesreaktioner, brændende fornemmelse og caries. Jævnlig tandlægekontrol anbefales.

### **Specielle patientgrupper**

Der bør udvises forsigtighed, når TCA administreres til patienter med svær leversygdom og tumorer i den adrenale medulla (fx fæokromocytom, neuroblastom), da der kan udløses hypertensiv krise.

På grund af risiko for kardiel toksicitet, bør der udvises forsigtighed hos patienter med hypertyreoidisme eller patienter i behandling med thyreoideamedicin.

Periodisk monitorering af leverenzym niveauer og nyrefunktion anbefales hos patienter med lever- og nyresygdom.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med kronisk obstipation. TCA kan forårsage paralytisk ileus, særligt hos ældre patienter og sengeliggende patienter.

Hos ældre patienter kan TCA udløse farmakogene (delirium) psykoser, særligt om natten. Disse aftager inden for få dage efter seponering af lægemidlet.

Monitorering af hjertefunktion og EKG er indiceret hos ældre patienter.

### **Leukocytal**

Periodiske laboratorieværdier og monitorering af symptomer, som feber og ondt i halsen, anbefales særligt i de første måneder af behandlingen og ved længerevarende behandling, på grund af risiko for leukopeni og agranulocytose.

### **Anæstesi**

Før eventuel generel eller lokal anæstesi bør anæstesiologen informeres om, at patienten er i behandling med Anafranil (se pkt. 4.5).

### **Seponering af behandling**

Pludselig seponering bør undgås, da dette kan medføre bivirkninger. Hvis det besluttet at seponere behandlingen, bør dosis nedtrappes så hurtigt som der er muligt, under hensyntagen til at pludselig ophør kan være forbundet med visse symptomer (se pkt. 4.8).

### **Lactose og saccharose**

Anafranil indeholder lactose og saccharose og bør ikke anvendes til patienter med arvet galactose- og fructoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### **Farmakokinetiske interaktioner**

Clomipramins primære metaboliske vej er demetylering med dannelse af den aktive metabolit, *N*-desmethyldlomipramin, efterfulgt af hydroxylering og yderligere konjugering af både *N*-desmethyldlomipramin og moderstoffet. Adskillige cytokrom P450 isoenzymer er involveret i demetyleringen, først og fremmest CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2.

Nedbrydning af begge aktive komponenter foregår via hydroxylering og katalyseres af CYP2D6.

### **Interaktioner der medfører kontraindikation**

#### **MAO-hæmmere**

Samtidig behandling med MAO-hæmmere er kontraindiceret pga. risiko for serotonergt syndrom karakteriseret ved myoklonus agitationskramper, delirium og koma (se pkt. 4.3). MAO-hæmmere, som også er potente CYP2D6-hæmmere *in vivo*, som moclobemid, er kontraindiceret ved samtidig administration med clomipramin (se pkt. 4.3). Behandling med Anafranil kan påbegyndes tidligst 2 uger efter seponering af en irreversibel non-selektiv MAO-hæmmer. Behandling med MAO-hæmmer kan påbegyndes 14 dage efter seponering af Anafranil. I begge tilfælde bør Anafranil eller MAO-hæmmeren initialt gives i små, gradvist stigende doser og effekten monitoreres (se pkt. 4.3).

Der er fremlagt evidens, der tyder på, at Anafranil kan gives efter 24 timer efter en reversibel MAO-A-hæmmer såsom moclobemid, men en udvaskningsperiode på 2 uger skal overholdes, hvis MAO-A-hæmmeren gives efter Anafranil har været brugt.

### **Interaktioner som følge af samtidig anvendelse af lægemidler anbefales ikke**

#### **Antiarytmika**

Antiarytmika (som quinidin og propafenon) som er potente hæmmere af CYP2D6, bør ikke anvendes i kombination med TCA.

#### **Diuretika**

Diuretika kan medføre hypokaliæmi, som herved kan medføre en øget risiko for QTc-forlængelse og torsades de pointes. Hypokaliæmi bør derfor behandles inden administration af Anafranil (se pkt. 4.4).

#### **SSRI**

SSRI som hæmmer CYP2D6, som fluoxetin, paroxetin og sertralin, samt andre, der også hæmmer CYP1A2 og CYP2C19 (fx fluvoxamin), kan også øge plasmakoncentrationer af clomipramin med dertil hørende bivirkninger. Steady-state serumniveauer af clomipramin øges 4 gange ved samtidig administration af fluvoxamin (N-desmethyl-clomipramin reduceres ca. 2 gange) (se pkt. 4.4).

#### **Serotonerge lægemidler**

Risikoen for serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget, når clomipramin administreres samtidig med serotonerge lægemidler, fx selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er), tricykliske antidepressive stoffer, buprenorfin eller lithium (se pkt. 4.4). Der anbefales en udvaskningsperiode for fluoxetin på 2-3 uger før og efter behandling.

### **Interaktioner der skal overvejes**

#### **Interaktioner der fører til en øget effekt af Anafranil**

Samtidig administration af CYP2D6-hæmmere kan medføre stigning i koncentrationen af begge aktive komponenter, op til 3 gange hos patienter med udtalt metabolisering af

debrisoquin/spartein fenotype, hvorved disse omdannes til en ringe metaboliserende fenotype.

Samtidig administration af CYP1A2-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmere forventes at øge clomipramin-koncentrationen og reducere *N*-desmethyldclomipramin, og vil dermed ikke nødvendigvis påvirke den overordnede farmakologi.

### **Terbinafin**

Samtidig behandling med det orale svampemiddel terbinafin, som er en stærk hæmmer af CYP2D6, kan resultere i en øget eksponering og akkumulering af clomipramin og dets *N*-demethylerede metabolit. Dosisjustering af Anafranil kan derfor være nødvendig ved samtidig behandling med terbinafin.

### **Cimetidin**

Samtidig administration med histamin 2 (H<sub>2</sub>)-receptor antagonist cimetidin (der hæmmer flere P450-enzymmer, inklusiv CYP2D6 og CYP3A4), kan øge plasmakoncentrationer af TCA, og dosis af disse bør derfor reduceres.

### **Oral antikonceptioner**

Der er ikke set interaktion med oral antikonception ved kronisk anvendelse (15 eller 30 mikrogram ethinyløstradiol daglig) og clomipramin (25 mg daglig). Der er ingen dokumentation for, at østrogener hæmmer CYP2D6, det primære enzym involveret i clomipramin-clearance, og der forventes derfor ingen interaktion. Selvom der i enkelte tilfælde med høj-dosis østrogen (50 mikrogram daglig) og TCA'et imipramin er set øgede bivirkninger og terapeutisk respons, er det usikkert om dette er relevant for clomipramin og lavere doser af østrogen. Det anbefales at monitorere det terapeutiske respons af TCA ved samtidig administration af høj-dosis østrogen (50 mikrogram daglig), da dosisjustering kan være nødvendig.

### **Antipsykotika**

Samtidig behandling med antipsykotika (fx phenothiaziner) kan medføre stigning i plasmaniveauer af TCA, sænket krampetærskel og krampeanfald. Samtidig behandling med thioridazin kan medføre svær kardiell arytmi.

### **Methylphenidat**

Methylphenidat (fx Ritalin) kan muligvis øge koncentrationen af TCA ved potentielt at hæmme metabolismen, og det kan være nødvendigt at reducere dosis af TCA.

### **Valproat**

Samtidig administration med valproat kan føre til hæmmelse af CYP2C og/eller UGT enzymer der resulterer i øget serum niveauer af clomipramin og desmethyldclomipramin.

### **Grapefrugt, grapefrugt juice eller tranebær juice**

Samtidig administration med grapefrugt, grapefrugt juice eller tranebær juice kan øge plasma koncentrationen af clomipramin.

### **Interaktioner der kan reducere effekten af Anafranil**

#### **Rifampicin**

CYP3A- og CYP2C-induktorer, som rifampicin og antikonvulsiva (fx barbiturater, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin), kan reducere koncentrationen af clomipramin.

### **Antikonvulsiva**

Samtidig administration af lægemidler, der vides at inducere cytokrom P450-enzym, særligt CYP3A4, CYP2C19 og/eller CYP1A2, kan accelerere metabolismen og reducere effekten af Anafranil.

### **Cigaret rygning**

Kendte induktorer af CYP1A2 (fx nikotin/komponenter i cigaretrøg) reducerer plasmakoncentrationen af tricykliske lægemidler. Hos rygere reduceres steady-state plasmakoncentrationen af clomipramin 2 gange sammenlignet med hos ikke-rygere (ingen ændring i N-desmethyldomipramin).

### **Colestipol og cholestyramin**

Samtidig administration med ionbytter-resiner som cholestyramin eller colestipol kan reducere plasma niveauet af clomipramin. Det er anbefalet at forskyde dosis af clomipramin og resiner, sådan at medicinen bliver administreret mindst 2 timer inden eller 4-6 timer efter administrationen af resiner.

### **Perikon**

Samtidig administration med perikon kan reducere plasma koncentrationen af clomipramin.

## **Interaktioner der kan påvirke andre lægemidler**

### **Antikolinerge midler**

TCA kan potentiere effekten af disse lægemidler (fx phenothiazin, antiparkinsonmidler, antihistaminer, atropin, biperiden) i øjet, centralnervesystemet, tarmen og blæren (se pkt. 4.4). Samtidig brug af disse stoffer bør undgås på grund af øget risiko for blandt andet paralytisk ileus, og hyperpyreksi.

### **Antiadrenerge midler**

Anafranil kan mindske eller ophæve den antihypertensive effekt af guanethidin, betanidin, resepin, clonidin og alfa-metyldopa. Patienter med behov for samtidig medicinering for hypertension bør derfor gives andre typer antihypertensiva (fx vasodilatorer eller beta-blokkere).

### **CNS-deprimerende midler**

TCA kan potentiere effekten af alkohol og andre CNS-deprimerende midler (fx barbiturater, benzodiazepiner eller generelle anæstetika).

### **Sympatomimetiske lægemidler**

Anafranil kan potentiere den kardiovaskulære effekt af adrenalin, noradrenalin, isoprenalin, efedrin og phenylephrine (fx lokale anæstetika).

### **Antikoagulant**

Visse TCA kan potentiere den anti-koagulerende effekt af coumariner, som warfarin, muligvis ved at hæmme metabolismen (CYP2C9). Der er ingen dokumentation for clomipramins evne til at hæmme metabolismen af antikoagulantia, som warfarin, men omhyggelig monitorering af plasma-protrombin anbefales for denne lægemiddelgruppe.

Clomipramin hæmmer CYP2D6-aktivitet (spartein-oxidering) *in vitro* ( $K_i = 2.2$  mikrom) og *in vivo* og kan derfor hos patienter med nedsat metabolisme medføre øgede

koncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler, der primært nedbrydes af CYP2D6.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Fertilitet

Ingen bivirkninger på reproduktionsevnen, inkluderet mandlig og kvindelig fertilitet, blev observeret i rotter ved orale doser op til 24 mg/kg.

### Graviditet

Det foreligger kun begrænsede data vedrørende brug af Anafranil hos gravide kvinder, der indikerer potentiale for at skade fosteret eller forårsage medfødte misdannelser. Anafranil bør kun anvendes under graviditet dersom den gavnlige effekt opvejer den potentielle risiko for fosteret

Nyfødte, hvis mødre fik TCA indtil fødslen, har vist abstinenser så som dyspnø, letargi, kolik, irritabilitet, hypotension eller hypertension samt tremor, spasmer eller kramper i løbet af de første timer eller dage. For at undgå disse symptomer, bør Anafranil om muligt gradvist seponeres mindst 7 uger inden forventet nedkomst.

### Amning

Da det aktive indholdsstof udskilles i modermælken bør Anafranil gradvist seponeres hvis moderen ammer, ellers bør amningen ophøre.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Anafranil kan på grund af bivirkninger som sløret syn og andre forstyrrelser i nervesystemet og psykisk relaterede forstyrrelser, som døsigthed, nedsat koncentration, forvirring, desorientering, forværring af depression, delirium etc., påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Desuden vil samtidig indtagelse af alkohol og andre lægemidler forøge disse virkninger (se pkt. 4.5).

## 4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er som regel milde og forbigående, og aftager ved fortsat behandling eller ved reduktion i dosis. De korrelerer ikke altid med plasmakoncentrationer af lægemidlet eller med dosis. Det er ofte svært at skelne mellem bestemte bivirkninger og depressionssymptomer som træthed, søvnforstyrrelser, agitation, angst, obstipation og mundtørhed. Hvis der opstår svære neurologiske eller psykiatriske reaktioner, bør Anafranil straks seponeres. Bivirkningerne er ordnet i frekvensgrupper med den mest almindelige først og ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne i tabellen nedenfor er baseret på resultater fra kliniske studier såvel som postmarketing rapporter.

**Tabel 1 Opsummering af bivirkninger**

|                                             |                                                                 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Blod og lymfesystem</b><br>Meget sjælden | Leukopeni, agranulocytose, trombocytopeni, eosinofili.          |
| <b>Immunsystemet</b><br>Meget sjælden       | Anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner, inklusiv hypotension |

|                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Det endokrine system</b><br>Meget sjælden                                                                     | Uhensigtsmæssig ADH sekretion syndrom (SIADH. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Syndrome).                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Metabolisme og ernæring</b><br>Meget almindelig<br><br>Almindelig                                             | Øget appetit.<br><br>Nedsat appetit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Psykiske forstyrrelser</b><br>Meget almindelig<br><br>Almindelig<br><br><br>Ikke almindelig<br><br>Ikke kendt | Rastløshed, libido forstyrrelser<br><br>Delirium, konfusionstilstand, desorientering, hallucinationer (særligt hos ældre patienter og patienter med Parkinsons sygdom), angst, agitation, søvnforstyrrelser, mani, hypomani, aggression, ændret personlighed, forværrelse af depression, søvnløshed, mareridt.<br><br>Aktivering af psykotiske symptomer<br><br>Selvmordstanker og selvmordsadfærd* |
| <b>Nervesystemet</b><br>Meget almindelig<br><br>Almindelig<br><br>Ikke almindelig<br><br>Meget sjælden           | Svimmelhed, tremor, hovedpine, myoklonus, døsighed.<br><br>Taleforstyrrelser, paræstesier, muskelsvaghed, muskelhypertoni, smagsforstyrrelser, svækket hukommelse, nedsat koncentration.<br><br>Kramper, ataksi.<br><br>Neuroleptisk malignt syndrom.                                                                                                                                               |
| <b>Øjne</b><br>Meget almindelig<br><br>Almindelig<br><br>Meget sjælden                                           | Forstyrrelser i akkomodationsevnen, sløret syn<br><br>Mydriasis.<br><br>Glaukom.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Øre og labyrint</b><br>Almindelig                                                                             | Tinnitus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Hjerte</b><br>Almindelig                                                                                      | Sinustakykardi, palpitationer, ortostatisk hypotension, klinisk irrelevante EKG-forandringer (fx ST- og T-forandringer) hos                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ikke almindelig<br>Meget sjælden                                               | <p>patienter med normal kardielstatus.</p> <p>Arytmier, blodtryk forøgelse.</p> <p>Ledningsforstyrrelser (fx udvidelse af QRS-komplex, forlænget QT-interval, PQ-forandringer, AV-blok, torsades de pointes, især hos patienter med hypokaliæmi).</p> |
| <b>Vaskulære sygdomme</b><br>Almindelig<br>Ikke almindelig                     | <p>Postural hypotension, hedeture.</p> <p>Forhøjet blodtryk.</p>                                                                                                                                                                                      |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b><br>Almindelig<br>Meget sjælden          | <p>Gabetendens.</p> <p>Allergisk alveolitis (pneumonitis) med eller uden eosinofili.</p>                                                                                                                                                              |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b><br>Meget almindelig<br>Almindelig<br>Sjælden          | <p>Kvalme, mundtørhed, obstipation.</p> <p>Opkastning, abdominalforstyrrelser, diarré, tungemisfarvning.</p> <p>Mave-tarmblødninger.</p>                                                                                                              |
| <b>Lever og galdeveje</b><br>Almindelig<br>Meget sjælden                       | <p>Forhøjede transaminaser.</p> <p>Hepatitis med eller uden gulsot.</p>                                                                                                                                                                               |
| <b>Hud og subkutane væv</b><br>Meget almindelig<br>Almindelig<br>Meget sjælden | <p>Hyperhidrosis.</p> <p>Allergisk dermatitis (udslæt, urticaria), fotosensitivitet reaktioner, pruritus.</p> <p>Purpura.</p>                                                                                                                         |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b><br>Almindelig                         | <p>Muskelsvaghed.</p>                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nyrer og urinveje</b><br>Meget almindelig<br>Meget sjælden                  | <p>Miktionsforstyrrelser.</p> <p>Urinretention.</p>                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                |                                                              |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Det reproduktive system og mammae</b>                       |                                                              |
| Meget almindelig                                               | Potensforstyrrelser.                                         |
| Almindelig                                                     | Galaktoré, brystforstørrelse.                                |
| Sjælden                                                        | Vaginal blødning.                                            |
| Ikke kendt                                                     | Manglende ejakulation, forsinket ejakulation.                |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> |                                                              |
| Meget almindelig                                               | Træthed.                                                     |
| Almindelig                                                     | Smagsforstyrrelser.                                          |
| Meget sjælden                                                  | Ødemer (lokale eller generaliserede), alopeci, hyperpyreksi. |
| <b>Undersøgelser</b>                                           |                                                              |
| Meget almindelig                                               | Vægtøgning.                                                  |
| Almindelig                                                     | Transaminaseøgning.                                          |
| Meget sjælden                                                  | Unormal EEG.                                                 |

\*Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under behandling med Anafranil eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

#### **Yderligere bivirkninger fra postmarketing spontane rapporter**

De følgende yderligere bivirkninger er blevet identificeret med Anafranil oral eller IM/IV doserings former baseret på postmarketing spontane rapporter. Da disse bivirkninger er blevet rapporteret frivilligt fra en populationsgruppe af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at estimere frekvensen pålideligt.

#### **Nervesystemet**

Ikke kendt frekvens: Serotonin syndrom, ekstrapyramidale symptomer (inkluderet akatisi og tardiv dyskinesi).

#### **Knogler, led muskler og bindevæv**

Ikke kendt frekvens: Rhabdomyolysis (som en komplikation af malignt neuroleptikasyndrom).

#### **Undersøgelser**

Ikke kendt frekvens: Øget blodprolaktin.

#### **Seponeringssymptomer**

Følgende symptomer kan opstå efter pludselig seponering eller reduktion i dosis: Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diaré, søvnløshed, hovedpine, nervøsitet og angst (se pkt. 4.4).

### **Klasseeffekter**

Epidemiologiske studier, hovedsagelig udført hos patienter på 50 år og ældre, viser en øget risiko for knoglebrud hos patienter i behandling med SSRI og TCA. Mekanismen bag dette er ukendt.

### **Caries og forandringer i mundslimhinden**

Der er rapporteret øgning i dental caries, forandringer af mundslimhinden, betændelsesreaktioner og brændende fornemmelse i mundhulen under længerevarende behandling med TCA.

### **Geriatrisk population**

Ældre patienter er særligt følsomme over for antikolinerge, neurologiske, psykiatriske og kardiovaskulære virkninger. Deres evne til at metabolisere og eliminere lægemidler kan være nedsat, hvilket kan medføre risiko for forhøjede plasmakoncentrationer ved terapeutiske doser.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Primære komplikationer er kardielle abnormiteter og neurologiske forstyrrelser. Utsigtet indtagelse af hvilken som helst mængde, bør hos børn betragtes som alvorlig og potentielt fatal.

### **Symptomer**

Symptomer opstår generelt inden for 4 timer efter indtagelsen og når maksimal sværhedsgrad efter 24 timer. På grund af forsinket absorption (antikolinerg effekt), lang halveringstid og enterohepatisk cirkulering af lægemidlet, kan patienten være i risiko i op til 4-6 dage.

### **Centralnervesystemet**

Søvnhed, stupor, koma, ataksi, rastløshed, agitation, øgede reflekser, muskelstivhed og chorealignende bevægelser, kramper. Derudover kan der ses symptomer svarende til serotonin syndrom (fx hyperpyreksi, myoklonus, delirium og koma).

### **Det kardiovaskulære system**

Hypotension, takykardi, arytmier, QTc-forlængelse og arytmier, inklusiv torsades de pointes, overledningsforstyrrelser, shock, hjertesvigt; i meget sjældne tilfælde hjertestop. Respiratorisk depression, cyanose, opkastning, feber, mydriasis, svedtendens, oliguri og anuri kan også forekomme.

### **Behandling**

Der er ingen specifik antidot, og behandlingen er grundlæggende symptomatisk og understøttende.

Ved enhver mistanke om overdosering af Anafranil, specielt hos børn, bør patienten hospitaliseres og holdes under opsyn i mindst 72 timer.

Ventrikeltømning og opkastning bør induceres så hurtigt som muligt, hvis patienten er vågen. Hvis patienten ikke er vågen, sikres sufficient luftindtag ved endotracheal intubering før påbegyndelse af ventrikeltømning; der skal ikke induceres opkastning. Disse tiltag anbefales i op til 12 timer eller længere efter overdoseringen, da lægemidlets antikolinerge effekt kan forsinke ventrikeltømningen. Administration af aktivt kul kan muligvis reducere lægemiddelabsorptionen.

Da det er rapporteret, at physostigmin kan forårsage svær bradykardi, asystoler og kramper, anbefales dette ikke i tilfælde af overdosering med Anafranil.

Hæmodialyse eller peritoneal dialyse er ineffektiv på grund af de lave plasmakoncentrationer af clomipramin.

#### **4.10 Udlevering** **B**

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ATC-kode: N 06 AA 04; Antidepressiva, non-selektive monoamin-genoptagshæmmere

##### **Virkningsmekanisme**

Anafranils terapeutiske aktivitet menes at være baseret på dets evne til at hæmme neuron genoptag af noradrenalin (NA) og serotonin (5-HT) frigjort fra synapsespalten, med hæmning af 5-HT genoptag som den vigtigste faktor.

Anafranil har også et bredt farmakologisk virkningsspektrum, der inkluderer alfa<sub>1</sub>-adrenolytiske, antikolinerge, antihistaminerge og antiserotonerge (5-HT-receptor-blokerende) egenskaber.

##### **Farmakodynamiske virkninger**

Anafranil virker på det depressive syndrom som helhed, inklusiv på særlige typiske træk, så som psykomotorisk retardering, nedtrykthed og angst. Det kliniske respons indtræder sædvanligvis efter 2-3 ugers behandling.

#### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

##### **Absorption**

Efter oral administration absorberes clomipramin fuldstændig fra gastrointestinalkanalen. Den systemiske biotilgængelighed af uændret clomipramin er reduceret til ca. 50% ved first-pass metabolisme i leveren til den aktive metabolit N-desmethyldomipramin.

Efter administration af en enkelt dosis med 25 mg overtrukken tablet og 75 mg depottablet, var den gennemsnitlige maksimum koncentrationen (C<sub>max</sub>) af clomipramin henholdsvis 63,37 ± 12,71 ng/ml (T<sub>max</sub> 4,83 ± 0,39 timer) og 32,55 ±

8,10 ( $T_{max}$  9,00  $\pm$  1,81 timer). En dosis på 75 mg daglig, administreret enten som overtrukken tablet á 25 mg, 3 gange daglig, eller som depottablet á 75 mg, 1 gang daglig, giver steady-state plasmakoncentrationer fra ca. 20 til 175 ng/mL.

Steady-state plasmakoncentrationer af den aktive metabolit *N*-desmethyldclomipramin følger et tilsvarende mønster. Ved en dosis på 75 mg Anafranil daglig, vil metabolit niveauerne dog være 40-85% højere end clomipramins.

### **Fordeling**

Clomipramin bindes 97,6% til plasmaproteiner. Clomipramin bliver i udstrakt grad fordelt gennem kroppen med tilsyneladende fordelingsrum på ca. 12-17 L/kg legemsvægt. Koncentrationer i cerebrospinalvæsken er ca. 2% af plasmakoncentrationen. Clomipramin udskilles i modermælk i koncentrationer svarende til plasmakoncentrationer og passerer placenta.

### **Metabolisme**

Den primære metaboliseringsvej for clomipramin er demethylering til den aktive metabolit, *N*-desmethyldclomipramin. *N*-desmethyldclomipramin kan dannes af flere P450-enzymers, fortrinsvis CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2. Clomipramin og *N*-desmethyldclomipramin hydroxyleres til 8-hydroxyclomipramin eller 8-hydroxy-*N*-desmethyldclomipramin. Clomipramin hydroxyleres også ved 2. positionen, og *N*-desmethyldclomipramin kan yderligere demethyleres til didesmethyldclomipramin. 2- og 8-hydroxy metabolitter udskilles primært som glucuronider i urinen. Elimination af de aktive komponenter, clomipramin og *N*-desmethyldclomipramin, ved dannelse af 2- og 8-hydroxy clomipramin katalyseres af CYP2D6.

### **Elimination**

Clomipramin elimineres fra blodet med en gennemsnitlig halveringstid på 21 timer (12-36 timer) og desmethyldclomipramin med en gennemsnitlig halveringstid på 36 timer.

Ca. 2/3 af en enkeldosis clomipramin udskilles som vandopløselige konjugater i urinen og ca. 1/3 i fæces. Mængden af uomdannet clomipramin og *N*-desmethyldclomipramin udskilt i urinen er henholdsvis ca. 2% og 0,5% af den administrerede dosis.

### **Fødeindtagelse**

Mad har ikke nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken til clomipramin. En mindre forsinkelse i indsættelse af absorption kan observeres med Anafranil med mad.

### **Dosisproportionalitet**

Medicinen følger dosisproportional farmakokinetik over et dosisinterval fra 25 til 150 mg.

### **Alders påvirkning**

Hos ældre patienter har clomipramin relativ lav clearance sammenlignet med yngre voksne patienter. Det er blevet rapporteret at terapautisk steady state er opnået ved lavere dosis end det som er blevet rapporteret for middelaldrende patienter. Clomipramin skal anvendes med forsigtighed hos ældre patienter.

### **Nedsat nyrefunktion**

Det er ingen specifikke rapporter som beskriver farmakokinetikken af lægemidlet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Selvom lægemidlet udskilles som inaktive metabolitter

i urin og afføring, så kan akkumulationen af inaktive metabolitter efterfølgende resultere i akkumulation af moderstoffet og dets aktive metabolitter. I moderat og alvorlig nyresinsufficiens er det anbefalet at monitorere patienten under behandlingen.

#### **Nedsat leverfunktion**

Clomipramin bliver i udstrakt grad metaboliseret i leveren af CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2. Nedsat leverfunktion kan påvirke dets farmakokinetik. Clomipramin skal administreres med forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens.

#### **Etnisk sensitivitet**

Selv om betydningen af etnisk sensitivitet og race på farmakokinetikken til clomipramin ikke er blevet tilstrækkelig undersøgt, så er metabolismen af clomipramin og dets aktive metabolitter styret af genetiske faktorer der fører til ringe og udstrakt metabolisme af lægemidlet og dets metabolitter. Metabolismen af clomipramin hos den kaukasiske population kan nødvendigvis ikke overføres til asiater, særligt japanere og kinesere, på grund af den udtalte forskel i metabolismen af clomipramin mellem disse to etniske grupper.

#### **Depotformulering**

Depotafgivelse af clomipramin fra Anafranil depotformulering giver en jævnere farmakokinetik profil ved at vedligeholde terapeutisk plasma koncentrationer over 24 timer. Maksimum gennemsnit plasma koncentrationen bliver opnået indenfor ca. 9 timer efter administration. Efter administration af 75 mg clomipramin som depotformulering så er C<sub>max</sub> observeret til halvdelen af maksimum koncentrations niveauet opnået efter administration af 25 mg tabletter 3 gange daglig. Den totale eksponering forbliver imidlertid uændret. Efter gentagne administrationer af depotformuleringer så er C<sub>min</sub> og C<sub>max</sub> niveauer opnået ved steady state indenfor det terapeutiske interval. Depottabletter er bioækvivalent med overtrukne tabletter og kapsler.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### **Toksicitet efter gentagne doser**

Phospholipidose og testikel forandringer, almindelig associeret med tricykliske stoffer, er blevet observeret ved clomipramin hydrochlorid ved doser > 10 gange højere end den maksimale anbefalede humane daglige dosis (MRHD).

#### **Reproduktiv toksicitet**

Der er ikke blevet observeret nogle bivirkninger på forplantningsevnen, inkluderet mandlig og kvindelig fertilitet, hos rotter ved orale doser op til 24 mg/kg, Ingen teratogen effekt blev påvist hos mus, rotter og kaniner ved doser op til henholdsvis 100, 50 og 60 mg/kg.

#### **Mutagenicitet**

Forskellige *in vitro* og *in vivo* mutagenicitetsprøver blev udført og viste ingen mutagenisk aktivitet af clomipramin hydrochlorid.

#### **Karcinogenicitet**

Der sås ingen karcinogenicitet hos mus og rotter efter 104 ugers behandling med clomipramin hydrochlorid.

## Kliniske studier

Der er ikke blevet foretaget nyere kliniske forsøg med Anafranil.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

10 mg:

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Hypromellose

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

#### Sukkerovertræk

Saccharose

Talcum

Povidon

Titandioxid (E 171)

Hypromellose

Copovidon

Macrogol 8000

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Jernoxid, gul (E 172)

25 mg:

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Silica, kolloid vandfri

Stearinsyre

Talcum

Magnesiumstearat

Glycerol (85%)

#### Sukkerovertræk

Saccharose

Talcum

Hypromellose

Copovidon

Povidon

Titandioxid (E 171)

Macrogol 8000

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Jernoxid, gul (E 172)

### 6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

- 6.3 Opbevaringstid**  
10 mg tabletter: 3 år.  
25 mg tabletter: 5 år.
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**  
Ingen særlige opbevaringsbetingelser.
- 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**  
Blister.
- 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**  
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Østrig
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**  
10 mg: 5978  
25 mg: 9830
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
31. maj 1970
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
1. december 2023