

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Klomipramin Viatris 10 mg töflur
Klomipramin Viatris 25 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg af klómipramínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur 25 mg af klómipramínhýdróklóríði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Klomipramin Viatris 10 mg inniheldur 41,5 mg af laktósa og 1,0 mg af natríumsterkjuglýkóláti.
Klomipramin Viatris 25 mg inniheldur 31,5 mg af laktósa og 1,0 mg natríumsterkjuglýkóláti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur

10 mg: Hvítar, filmuhúðaðar, kúptar, 5,5 mm í þvermál, merktar „C110“ og „G“.

20 mg: Hvítar, filmuhúðaðar, kúptar, 5,5 mm í þvermál, merktar „C125“ og „G“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Miðlungi alvarlegt til alvarlegt þunglyndi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eftir að svörun hefur fengist við meðferðinni á að halda viðhaldsmeðferð áfram með kjörskömmtum til að forðast bakslag. Viðhaldsmeðferð þarf að vera lengri hjá sjúklingum með sögu um endurtekin þunglyndisköst. Reglulega á að meta lengd viðhaldsmeðferðar og þörf fyrir frekari meðferð.

Forðast á að hætta meðferð með Klomipramin Viatris skyndilega, vegna hugsanlegra aukaverkana. Eftir reglulega notkun í langan tíma á því að minnka skammta smátt og smátt og fylgjast vandlega með sjúklingnum þegar meðferð með Klomipramin Viatris er hætt.

Fullorðnir

Hefja á meðferð með 50-75 mg/dag (ein 25 mg filmuhúðuð tafla, 2-3 sinnum á dag). Auka á daglegan skammt smám saman, t.d. um 25 mg á tveggja daga daga fresti (eftir því hvernig sjúklingurinn þolir lyfið) í 100-150 mg á fyrstu meðferðarvikunni. Í alvarlegum tilvikum er hægt að auka skammtinn í að hámarki 250 mg á dag. Þegar vart verður við greinilegan bata á að stilla daglegan skammt á viðhaldsskammt sem nemur u.þ.b. 50-100 mg á dag.

Skammtar og lyfjagjöf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar svara meðferð með Klomipramin Viatris yfirleitt betur en aðrir aldurshópar. Gæta skal varúðar við notkun Klomipramin Viatris handa öldruðum sjúklingum og auka skammta varlega.

Hefja á meðferð með 10 mg á dag. Auka á skammta smám saman í kjörskammt sem nemur 30-50 mg á dag, sem ætti að nást eftir u.þ.b. 10 daga, og á að halda þeim skammti þar til meðferðinni er hætt.

Börn (0-17 ára)

Ekki liggja fyrir nægar vísbendingar um öryggi og verkun Klomipramin Viatris við meðhöndlun þunglyndis af mismunandi orsökum og með mismunandi einkennum hjá börnum og unglingum. Því er ekki ráðlagt að nota Klomipramin Viatris við þunglyndi hjá börnum og unglingum (0-17 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er gefið Klomipramin Viatris (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er gefið Klomipramin Viatris (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Taka má Klomipramin Viatris með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir klómipramíni, einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða krossofnæmi gegn þríhringlaga þunglyndislyfjum úr flokki benzódíazepína.
- Ekki má gefa Klomipramin Viatris samhliða mónóamínóoxidasá-hemlum (MAO-hemlum) eða innan 14 daga fyrir eða eftir meðferð með slíkum lyfjum (sjá kafla 4.5). Samhliða meðferð með sértækum og afturkræfum MAO-A-hemlum svo sem móklóbemíði.
- Nýlegt hjartadrep.
- Meðfætt heilkenni langs QT-bils.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk afturför

Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atvikum). Þessi hættu er til staðar þar til verulegur bati hefur náðst. Þar sem ekki er víst að bati komi fram fyrir en eftir margra vikna meðferð skal fylgjast vandlega með sjúklingnum þar til bati kemur fram. Það er almenn klínísk reynsla að hættan á sjálfsvíg getur aukist á fyrstu stigum bata.

Sjúklingar sem áður hafa orðið fyrir sjálfsvígstengdum atvikum og sjúklingar með verulegar sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraunir áður en meðferð hefst eru í aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígstilraunum og skal fylgjast vandlega með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðræna sjúkdóma, með samanburði við lyfleysu, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshugsunum hjá sjúklingum yngri en 25 ára sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum, einkum þeim sem eru í mikilli áhættu, í upphafi meðferðar og við skammtabreytingar. Benda á sjúklingum (og umönnunaraðilum) á nauðsyn eftirlits með tilliti til merkja um hvers kyns klínísku afturför, sjálfsvígshæðun eða -hugsanir og óeðlilegar breytingar á hegðun og að hafa tafarlaust samband við lækni ef slík einkenni koma fram.

Önnur geðræn áhrif

Geðrofseinkenni geta versnað hjá sjúklingum með geðklofa við meðferð með þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Tilkynnt hefur verið um köst ólmhuga (hypomaniac) eða oflætis (manic) á þunglyndisskeiði í tengslum við meðferð með þríhringlaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm. Í slíkum

tilvikum getur verið nauðsynlegt að minnka skammtinn af Klomipramin Viatris eða hætta meðferð og gefa geðrofslyf. Þegar kastið er um garð gengið er hægt að hefja meðferð á ný með litlum skömmtum af Klomipramin Viatris ef þörf krefur.

Þríhringlaga þunglyndislyf geta valdið óráðsgeðrofi (delirium) hjá sjúklingum með tilhneigingu til slíks, einkum að nóttu til. Þessi einkenni hverfa á nokkrum dögum eftir að notkun lyfsins er hætt.

Sjúklingar með kvíðaröskun geta fundið fyrir meiri kvíða við upphaf meðferðar, en það gengur yfirleitt yfir á 14 dögum.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Gæta skal varúðar við notkun Klomipramin Viatris handa sjúklingum með hjarta- eða æðakvilla, einkum sjúklingum með hjarta- eða æðabilun, leiðslutruflanir (t.d. I.-III. stigs gáttasleglarof) eða hjartsláttartruflanir. Fylgjast á með hjartastarfsemi og hjartarafriti (EKG) hjá slíkum sjúklingum.

Hætta getur verið á lengingu QT_c-bils og torsade de pointes, sérstaklega ef skammtar af klómipramíni eða þéttni lyfsins í plasma fara yfir ráðlögð mörk, sem getur gerst við samhliða gjöf sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI) eða serótónín-noradrenálín endurupptökuhemla (SNRI). Því skal forðast samhliða gjöf lyfja sem geta valdið uppsöfnun klómipramíns. Einnig skal forðast samhliða notkun lyfja sem geta lengt QT_c-bilið (sjá kafla 4.5). Þar sem blóðkalíumlækkun er áhættuþáttur fyrir lengingu QT_c-bils og torsade de pointes hraðslátt skal meðhöndla blóðkalíumlækkun áður en meðferð með Klomipramin Viatris er hafin (sjá kafla 4.5).

Ráðlagt er að mæla blóðþrýsting sjúklinga áður en meðferð með Klomipramin Viatris er hafin, þar sem blóðþrýstingur gæti fallið hjá sjúklingum með stöðulágþrýsting eða viðkvæma blóðrás.

Serótónínheilkenni

Vegna hættu á serótónínvirkum eituráhrifum er mælt með því að fylgt sé ráðlögðum skömmtum. Serótónínheilkenni, með einkennum svo sem breyttu geðrænu ástandi, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability), óeðlilegri starfsemi tauga og vöðva, einkennum frá meltingarvegi, ofurhita, vöðvakippum, æsingi, krömpum, óráði og dái, er hugsanlega lífshættulegt ástand sem getur komið fram ef klómipramín er gefið samhliða öðrum serótónínvirkum lyfjum, svo sem SSRI-lyfjum, SNRI-lyfjum, öðrum þríhringlaga þunglyndislyfjum, litíum eða ópíóíðahemlum (t.d. naloxoni) og ópíötum/ópíóíðum (t.d. búprenorfíni) (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Ef samhliðameðferð með ópíóíð-blokkum eða ópíötum/ópíóíðum er klínískt réttmæt er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingi, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu. Við gjöf flúoxetíns er ráðlagt að láta 2-3 vikur líða til að hreinsa lyf úr líkamanum, bæði fyrir og eftir meðferð með flúoxetíni.

Ef grunur er um serótónínheilkenni á að íhuga að minnka skammta eða hætta meðferðinni, eftir því hve alvarleg einkennin eru.

Krampar

Þríhringlaga þunglyndislyf lækka krampaþröskuld og því á að gæta sérstakrar varúðar við notkun Klomipramin Viatris handa sjúklingum með flogaveiki eða aðra áhættuþætti, svo sem heilaskaða af ýmsum ástæðum, samhliða notkun sefandi lyfja, áfengisfráhvörf eða sögu um notkun krampastillandi lyfja (t.d. bensódíazepína). Tíðni krampa virðist skammtaháð og því á ekki að nota stærri skammta en ráðlagða heildardagskammta af Klomipramin Viatris.

Eins og við á um skyld þríhringlaga þunglyndislyf á ekki að gefa Klomipramin Viatris í tengslum við meðferð með raflosti nema undir nákvæmu eftirliti.

Andkólnvirk áhrif

Gæta skal varúðar við notkun Klomipramin Viatris handa sjúklingum með sögu um hækkaðan augnþrýsting, þrönghornsgláku eða þvagteppu (t.d. kvilla í blöðruhálskirtli) vegna andkólnvirkra áhrifa lyfsins.

Minnkuð táramyndun og slímsöfnun vegna andkólnvirkra áhrifa þríhringlaga þunglyndislyfja getur valdið skemmdum á þekjulagi hornhimnu hjá sjúklingum sem nota augnlinsur.

Tannáta og breytingar á slímhúð í munni

Sjúklingar þurfa að segja tannlækni sínum frá því að þeir séu í meðferð með Klomipramin Viatris, þar sem munnþurrkur getur leitt til breytinga á slímhúð í munni, bólguviðbragða, sviðatilfinningar og tannátu. Mælt er með því að fara reglulega til tannlæknis.

Sérstakir sjúklingahópar

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða æxli í nýrnahettumerg (t.d. krómfíklaæxli, taugakímæxli) eru gefin þríhringlaga þunglyndislyf, þar sem lífshættulegur háþrýstingur gæti myndast.

Vegna hættu á eituráhrifum á hjarta á að gæta varúðar við notkun lyfsins handa sjúklingum með ofstarfsemi skjaldkirtils og sjúklingum sem eru í meðferð með skjaldkirtilslyfjum.

Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með gildum lifrarensíma í blóði og nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með lifrar- og nýrnakvilla.

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins handa sjúklingum með langvinna hægðatregðu. Þríhringlaga þunglyndislyf geta valdið þarmalömun, einkum hjá öldruðum og rúmliggjandi sjúklingum.

Þríhringlaga þunglyndislyf geta valdið óráðsgeðrofi (delirum) hjá öldruðum, einkum að nóttu til. Þessi einkenni hverfa á nokkrum dögum eftir að notkun lyfsins er hætt.

Fylgjast á með hjartastarfsemi og hjartarafriti (EKG) hjá öldruðum sjúklingum.

Fjöldi hvítra blóðfrumna

Eindregið er ráðlagt að fylgjast reglulega með rannsóknarstofugildum og einkennum svo sem hita og hálsbólgu, einkum á fyrstu mánuðum meðferðarinnar og við langvarandi meðferð, vegna hættu á hvítfrumnafæð og kyrningaþurrð.

Svæfing

Fyrir svæfingu eða staðdeyfinu á að láta svæfingalækninn vita að sjúklingurinn sé í meðferð með Klomipramin Viatris (sjá kafla 4.5).

Lok meðferðar

Forðast á að hætta meðferð skyndilega þar sem það getur leitt til aukaverkana. Ef ákveðið er að hætta meðferðinni á að minnka skammta smám saman eins fljótt og kostur er, en hafa í huga að tiltekin einkenni geta komið fram ef meðferðinni er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8).

Lyfið inniheldur laktósa og natríum

Laktósi: Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog skulu ekki nota lyfið.

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir vegna lyfjahvarfa

Helsta umbrotsleið klómipramíns er afmetýlering sem leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins, *N*-desmetýlklómipramíns, og síðan hýdroxýlering og frekari samtenging bæði *N*-desmetýlklómipramíns og upprunalega efnisins. Ýmis cytókróm P450-ensím taka þátt í afmetýleringunni, einkum CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2. Niðurbrot beggja virku efnanna verður með hýdroxýleringu sem er hvötuð af CYP2D6.

Milliverkanir við lyf sem ekki má nota samhliða klómipramíni

MAO-hemlar

Ekki má nota MAO-hemla samhliða klómipramíni vegna hættu á serótónínheilkenni, sem einkennist af vöðvakykkjakrampa, óráði og dái (sjá kafla 4.3). Ekki má nota MAO-hemla, sem einnig eru öflugir hemlar á virkni CYP2D6 *in vivo*, svo sem móklóbemíð, samhliða klómipramíni (sjá kafla 4.3). Ekki má hefja meðferð með Klomipramin Viatris fyrr en í fyrsta lagi 2 vikum eftir að notkun óafturkræfs og ósértæks MAO-hemils er hætt. Hefja má meðferð með MAO-hemli 14 dögum eftir að notkun Klomipramin Viatris er hætt. Í báðum tilvikum á að byrja á að gefa Klomipramin Viatris eða MAO-hemilinn í litlum skömmtum sem síðan eru auknir smám saman og fylgjast með áhrifunum (sjá kafla 4.3).

Gögn benda til þess að óhætt sé að gefa Klomipramin Viatris 24 klukkustundum eftir gjöf afturkræfs MAO-A-hemils svo sem móklóbemíðs, en að leyfa þurfi lyfjum að hreinsast úr líkamanum í 2 vikur ef MAO-A hemillinn er gefinn eftir notkun Klomipramin Viatris.

Milliverkanir við lyf sem ráðlagt er að nota ekki samhliða klómipramíni

Lyf við hjartsláttartruflunum

Ekki má nota lyf við hjartsláttartruflunum (svo sem kínidín og própafenón), sem eru öflugir hemlar á virkni CYP2D6, samhliða þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Þvagræsilyf

Þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar, sem síðan getur aukið hættu á lengingu QTc-bils og torsades de pointes. Því á að meðhöndla blóðkalíumlækkun áður en Klomipramin Viatris er gefið (sjá kafla 4.4).

SSRI-lyf

SSRI-lyf sem hamla virkni CYP2D6, svo sem flúoxetín, paroxetín og sertralín, ásamt öðrum sem einnig hamla virkni CYP1A2 og CYP2C19 (t.d. flúvoxamín), geta einnig aukið þétni klómipramíns í plasma með tilheyrandi aukaverkunum. Þétni klómipramíns í sermi við jafnvægi eykst 4-falt við samhliða gjöf flúvoxamíns (þétni *N*-desmetýlklómipramíns minnkar u.þ.b. um helming) (sjá kafla 4.4).

Serótónínvirk lyf

Vegna samlegðaráhrifa á serótónínvirka kerfið getur komið fram serótónínheilkenni, sem er hugsanlega lífshættulegt ástand, við gjöf klómipramíns samhliða serótónínvirkum lyfjum svo sem SSRI-lyfjum, SNRI-lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum, litíum eða ópíóíðahemlum (t.d. naloxón) og ópíötum/ópíóíðum (t.d. búprenorfíni) (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ráðlagt er að leyfa lyfjum að hreinsast úr líkamanum í 2-3 vikur fyrir og eftir meðferð með flúoxetíni.

Milliverkanir sem þarf að hafa í huga

Milliverkanir sem geta aukið verkun Klomipramin Viatris

Samhliða gjöf CYP2D6-hemla getur leitt til aukinnar þétni beggja virku efnanna, allt að 3-falt hjá sjúklingum með debrisoín/sparteín-svipgerð umbrots, þar sem umbrot þessara efna er lítið.

Búist er við að samhliða gjöf CYP1A2-, CYP2C19- og CYP3A4-hemla auki þétni klómipramíns og dragi úr þétni *N*-desmetýlklómipramíns, sem hefur ekki endilega áhrif á heildarlyfhrifin.

Terbinafín

Samhliða meðferð með terbinafíni, sem er sveppalyf til inntöku og er öflugur hemill á virkni CYP2D6, getur leitt til aukinnar útsetningar og uppsöfnunar klómipramíns og *N*-afmetýleruðu umbrotsefni þess. Því getur verið nauðsynlegt að stilla skammta af klómipramíni við samhliða meðferð með terbinafíni.

Címetidín

Samhliða gjöf histamín 2 (H₂)-viðtakahemilsins címetidíns (sem hamlar virkni margra P450-ensíma, þ.m.t. CYP2D6 og CYP3A4), getur aukið þétni þríhringlaga þunglyndislyfja í plasma og þarf því að minnka skammta af þeim.

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Engar milliverkanir við hafa sést við langvarandi notkun getnaðarvarnalyfja til inntöku (15 eða 30 míkrogrömm af etínýlestradíóli á dag) og klómipramíns (25 mg á dag). Engar vísbendingar eru um að estrógen hamli virkni CYP2D6, aðalensímsins í úthreinsun klómipramíns, og því er ekki búist við neinum milliverkunum. Þó í einstökum tilvikum hafi sést augin tíðni aukaverkana og augin svörun við notkun stórra skammta af estrógeni (50 míkrogrömm á dag) og þríhringlaga þunglyndislyfsins ímipramíns, er óvíst hvort þetta skiptir máli fyrir klómipramín og minni skammta af estrógeni. Ráðlagt er að fylgjast með svörun við meðferð með þríhringlaga þunglyndislyfjum ef stórir skammtar af estrógeni (50 míkrogrömm á dag) eru gefnir samhliða, þar sem nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum.

Geðrofslyf

Samhliða meðferð með geðrofslyfjum (t.d. fenótíazínlyfjum) getur leitt til aukningar á þéttni þríhringlaga þunglyndislyfja í plasma, lækkaðs krampaþröskuldar og krampakasta. Samhliða meðferð með tíórídazíni getur leitt til alvarlegra hjartsláttartruflana.

Metýlfenídat

Metýlfenídat (t.d. Ritalin) getur hugsanlega aukið þéttni þríhringlaga þunglyndislyfja með því að hindra umbrot þeirra og hugsanlega þarf að minnka skammta af þríhringlaga þunglyndislyfinu.

Valpróat

Samhliða gjöf valpróats og klómipramíns getur valdið hömlun á virkni CYP2C og/eða UGT-ensíma, sem leiðir til hækkunar á þéttni klómipramíns og desmetýlklómipramíns í sermi.

Greipaldin, greipaldinsafi eða trönuberjasafi

Gjöf klómipramíns samhliða neyslu greipaldins, greipaldinsafa eða trönuberjasafa getur aukið þéttni klómipramíns í plasma.

Milliverkanir sem geta dregið úr verkun Klomipramin Viatris

Rifampisín

CYP3A- og CYP2C-örvar, svo sem rifampisín og krampastillandi lyf (t.d. barbitúröt, karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóín) geta dregið úr þéttni klómipramíns.

Krampastillandi lyf

Samhliða gjöf lyfja sem vitað er að örva cytókróm P450-ensím, einkum CYP3A4, CYP2C19 og/eða CYP1A2, geta hraðað umbroti Klomipramin Viatris og dregið úr áhrifum þess.

Reykingar

Þekktir CYP1A2-örvar (t.d. nikótín/þættir í sígarettureyk) draga úr þéttni þríhringlaga þunglyndislyfja í plasma. Þéttni klómipramíns í plasma við jafnvægi er helmingi minni hjá reykungamönnum en hjá þeim sem ekki reykja (engin breyting á þéttni *N*-desmetýlklómipramíns).

Kólestipól og kólestýramín

Samhliða gjöf jónaskiptaresíns svo sem kólestýramíns eða kólestipóls getur minnkað þéttni klómipramíns í plasma. Ráðlagt er að dreifa skömmtum þannig að klómipramín sé gefið a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 4-6 klukkustundum eftir að slík lyf eru gefin.

Perikon

Samhliða gjöf perikons getur minnkað þéttni klómipramíns í plasma.

Milliverkanir sem geta haft áhrif á önnur lyf

Andkólinvirk lyf

Þríhringlaga þunglyndislyf geta magnað áhrif þessara lyfja (t.d. fenótíazíns, lyfja við Parkinson sjúkdómi, andhistamína, atropíns, bíperidens) á augu, miðtaugakerfi, meltingarveg og þvagblöðru (sjá kafla 4.4).

Forðast á samhliða notkun þessara lyfja vegna aukinnar hættu á meðal annars gernalömunarstíflu (paralytic ileus) og ofurhita.

Andadrenvirk lyf

Klomipramin Viatris getur minnkað blóðþrýstingslækkandi áhrif gúanetidíns, betanidíns, resepíns, klónidíns og alfa-metýldópa eða komið alveg í veg fyrir þau. Því ætti að gefa sjúklingum sem þurfa samhliða að nota lyf við háþrýstingi aðrar tegundir blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. æðavíkkandi lyf eða beta-blokka).

Lyf sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið

Þríhringlaga þunglyndislyf geta magnað áhrif áfengis og annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið (t.d. barbitúrat-lyfja, benzódíazepín-lyfja og svæfingarlyfja).

Adrenvirk lyf

Klomipramin Viatris getur magnað áhrif adrenalíns, noradrenalíns, ísóprenalíns, efedríns og fenýlefríns (t.d. staðdeyfilyfja) á hjarta og æðar.

Segavarnarlyf

Sum þríhringlaga þunglyndislyf geta aukið segaleysandi áhrif kúmarínlyfja eins og warfaríns, hugsanlega með því að hamla umbroti þess (CYP2C9). Engin gögn liggja fyrir um að klómipramín geti hamlað umbroti segavarnarlyfja eins og warfaríns, en nákvæmt eftirlit með prótrombíní í plasma er ráðlagt við notkun lyfja úr þessum lyfjaflokki.

Clomipramin hamlar virkni CYP2D6 (spartein-oxun) *in vitro* ($K_i = 2,2$ míkrom) og *in vivo* og getur því leitt til aukinnar þéttni lyfja sem notuð eru samhliða og eru einkum umbrotin af CYP2D6, hjá sjúklingum með skert umbrot.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun Klomipramin Viatris á meðgöngu og benda þau til hugsanlegrar hættu á skaðlegum áhrifum á fóstrið og meðfæddri vansköpun. Ekki á að nota Klomipramin Viatris á meðgöngu nema væntanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Nýburar mæðra sem höfðu fengið þríhringlaga þunglyndislyf allt fram að fæðingu sýndu fráhrarfseinkenni svo sem andnað, slen, kveisu, pírring, há- eða lágþrýsting ásamt skjálfta, krampakippum og krömpum á fyrstu klukkustundum eða sólarhringum eftir fæðingu. Til að forðast þessi einkenni á að hætta notkun Klomipramin Viatris smátt og smátt a.m.k. 7 vikum fyrir áætlaðan fæðingardag, ef þess er kostur.

Brjóstgjöf

Þar sem virka efnið berst í brjóstamjólk á að hætta notkun Klomipramin Viatris smátt og smátt ef móðirin hefur barn á brjósti, eða hætta brjóstgjöf.

Frjósemi

Engin skaðleg áhrif á æxlunargetu, þ.m.t. frjósemi hjá karl- og kvendýrum, sáust hjá rottum sem fengu skammta til inntöku sem námu allt að 24 mg/kg/dag.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna aukaverkana svo sem þokusjónar og annarra áhrifa á taugakerfið, ásamt öðrum geðrænt tengdum áhrifum, svo sem syfju, skertri einbeitingu, rugli, vanáttun, versnun þunglyndis, óráði o.s.frv., getur Klomipramin Viatris haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Auk þess getur samhliða notkun áfengis og annarra lyfja aukið þessi áhrif (sjá kafla 4.5).

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru yfirleitt vægar og skammvinnar og minnka þegar meðferð er haldið áfram eða skammtar minnkaðir. Þær eru ekki alltaf í hlutfalli við þéttni lyfsins í plasma eða skammtastærð. Oft er erfitt að greina á milli aukaverkana og þunglyndiseinkenna svo sem þreytu, svefntruflana, æsinga, kvíða, hægðatregðu og munnþurrks.

Ef alvarleg viðbrögð frá taugakerfi eða geðræn viðbrögð koma fram á að hætta notkun Klomipramin Viatrix tafarlaust.

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt eftirtöldum tíðniflokkum og innan hvers flokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndar aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins.

Blóð og eitlar Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, kyrningaþurrð, blóðflagnafæð, eósínfíklafjöld.
Ónæmiskerfi Koma örsjaldan fyrir	Bráðafnæmis- og ópolsviðbrögð, þ.m.t. lágþrýstingur.
Innkirtlar Koma örsjaldan fyrir	Heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Syndrome, SIADH).
Efnaskipti og næring Mjög algengar Algengar	Aukin matarlyst. Minnkuð matarlyst.
Geðræn vandamál Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Eirðarleysi, röskun á kynlöngun. Óráð, rugl, vistarfirring, ofskynjanir (einkum hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með Parkinsonsjúkdóm), kvíði, æsingur, svefntruflanir, oflæti, ólmhugur, árásargirni, breyttur persónuleiki, versnun þunglyndis, svefnleysi, martraðir. Virkjun geðrofseinkenna Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshagðun *.
Taugakerfi Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sundl, skjálfti, höfuðverkur, vöðvakykkjakrampi, syfja. Taltruflanir, náladofi, máttleysi í vöðvum, ofstæling í vöðvum, bragðskynstruflanir, skert minni, skert einbeiting. Krampaköst, ósamhæfðar hreyfingar. Illkynja sefunarheilkenni.

Augu Mjög algengar Algengar Koma örsjaldan fyrir	Aðlögunarerfiðleikar, óskýr sjón. Útvíkkun sjáaldra. Gláka.
Eyru og völungarhús Algengar	Eyrnasuð.
Hjarta Algengar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Sínushraðtaktur, hjartsláttarónot, réttstöðulágþrýstingur, breytingar á hjartarafriti sem ekki skipta máli klínískt (t.d. breytingar á ST-hluta og T-bylgju) hjá sjúklingum með eðlilega hjartastarfsemi. Hjartsláttartruflanir, blóðþrýstingshækkun. Leiðslutruflanir (t.d. útvíkkun QRS-knippis, lengt QT-bil, breytingar á PQ, gáttasleglarof, torsades de pointes, einkum hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun).
Æðar Algengar Sjaldgæfar	Réttstöðulágþrýstingur, hitakóf. Hækkaður blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti Algengar Koma örsjaldan fyrir	Geispi. Lungnablöðrubólga af völdum ofnæmis (lungnabólga), með eða án eósinfíklafjöldar.
Meltingarfæri Mjög algengar Algengar Mjög sjaldgæfar	Ógleði, munnþurrkur, hægðatregða. Uppköst, meltingartruflanir, niðurgangur, mislitun tungu. Maga- og þarmablæðingar.
Lifur og gall Algengar Koma örsjaldan fyrir	Hækkuð gildi transamínasa. Lifrabólga með eða án gulu.
Húð og undirhúð Mjög algengar Algengar Koma örsjaldan fyrir	Ofsvitnun. Ofnæmishúðbólga (útbrot, ofsakláði), ljósnæmisviðbrögð, kláði. Purpuri.

Stoðkerfi og bandvefur Algengar	Máttleysi í vöðvum.
Nýru og þvaggfæri Mjög algengar Koma örsjaldan fyrir	Þvagliátsvandamál. Þvaggteppa.
Æxlunarfæri og brjóst Mjög algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Ristruflanir. Mjólkurflæði, brjóstastækkun hjá körlum. Blæðing frá leggöngum. Skortur á sáðláti, seinkað sáðlát.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar Algengar Koma örsjaldan fyrir	Þreyta. Bragðskynstruflanir. Bjúgur (staðbundinn eða útbreiddur), hárlós, ofurhiti.
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar Algengar Koma örsjaldan fyrir	Þyngdaraukning. Hækkuð gildi transamínasa. Óeðlilegt heilarafrit.

* Greint hefur verið frá tilvikum sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshegðunar við meðferð með Klomipramin Viatris eða stuttu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins

Eftirtaldir aukaverkanir hafa greinst við notkun klómipramíns til inntöku eða inndælingar í bláæð eða vöðva eftir markaðssetningu lyfsins. Þar sem tilkynningar um þessar aukaverkanir eru sjálfsprotttnar úr þýði af óþekktri stærð er ekki alltaf hægt að leggja áreiðanlegt mat á tíðni þeirra.

Taugakerfi

Tíðni ekki þekkt: Serótónínheilkenni, utanstrýmueinkenni (þ.m.t. hvíldaróþol (akathisia) og síðbúin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)).

Stoðkerfi og bandvefur

Tíðni ekki þekkt: Rákvöðvalýsa (sem fylgikvilli illkynja sefunarheilkennis).

Rannsóknaniðurstöður

Tíðni ekki þekkt: Hækkað gildi prólaktíns í blóði.

Fráhvarfseinkenni

Eftirtalin einkenni geta komið fram ef notkun lyfsins er hætt skyndilega eða skammtar minnkaðir: Ógleði, uppköst, kviðverkir, niðurgangur, svefnleysi, höfuðverkur, taugaóstyrkur og kvíði (sjá kafla 4.4).

Áhrif lyfjaflokksins

Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem aðallega hafa verið gerðar hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með sértækum serótónín endurupptökuhemlum og þríhringlaga þunglyndislyfjum. Verkunarháttur er ekki þekktur.

Tannáta og breytingar á slímhúð í munni

Tilkynnt hefur verið um aukningu tannátu, breytingar á slímhúð í munni, bólguviðbrögð og sviðatilfinningu í munni við langvarandi meðferð með þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Aldraðir

Eldri sjúklingar eru sérstaklega viðkvæmir fyrir andkólinvirkum áhrifum, áhrifum á taugar, áhrifum á geðrænt ástand og áhrifum á hjarta og æðar. Umbrots- og brotthvarfsgeta þeirra getur verið skert, sem getur valdið hættu á aukinni þéttni í plasma við lækningalega skammta.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar www.lyfjastofnun.is. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

4.9 Ofskömmtn

Helstu fylgikvillar eru óeðlileg hjartastarfsemi og röskun á taugastarfsemi. Ef barn tekur lyfið af slysn skal líta á það sem alvarlegt og hugsanlega lífshættulegt, óháð magni.

Einkenni

Einkenni koma yfirleitt fram innan 4 klst. frá inntöku og ná alvarlegasta stigi innan 24 klst. Vegna seinkaðs frásogs (andkólinvirk áhrif), langs helmingunartíma og þarma-lifrarhringrásar getur sjúklingurinn verið í hættu í allt að 4-6 daga.

Miðtaugakerfi

Syfja, hálfðvali (stupor), dá, hreyfiglöp, eirðarleysi, æsingur, aukin viðbrögð, stífni í vöðvum og rykkjóttar hreyfingar, krampi. Auk þess geta sést einkenni sem líkjast serótónínheilkenni (t.d. ofurhiti, vöðvavakkrampi, óráð og dá).

Hjarta og æðar

Lágþrýstingur, hraðsláttur, hjartsláttartruflanir, lenging QTc-bils og hjartsláttartruflanir, þ.m.t. torsades de pointes, ofurleisntruflanir, lost, hjartabilun; í mjög sjaldgæfum tilvikum hjartastopp. Öndunarbæling, húðblámi, uppköst, hiti, ljósopsprenging, svitatilhneiging, þvagþurrð (oliguria) eða þvagleysi (anuria) geta einnig komið fram.

Meðferð

Ekkert sértækt móteitur er til og meðferð er samkvæmt einkennum, ásamt stuðningsmeðferð.

Við grun um ofskömmtn Klomipramin Viatris, einkum hjá börnum, á að leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús og fylgjast með honum í a.m.k. 72 klukkustundir.

Ef sjúklingurinn er vakandi á að tæma maga og framkalla uppköst eins fljótt og kostur er. Ef sjúklingurinn er ekki vakandi á að tryggja nægilegt loftflæði með barkapræðingu áður en magatæming er hafin; ekki á að framkalla uppköst. Ráðlagt er að halda þessum aðgerðum áfram í allt að 12 klukkustundir eða lengur eftir ofskömmtnina, þar sem andkólinvirk áhrif lyfsins geta seinkað magatæmingu. Gjöf lyfjakola getur hugsanlega dregið úr frásogi lyfsins.

Þar sem tilkynnt hefur verið að physostigmin geti valdið alvarlegum hægslætti, hjartsláttarstöðvun og krömpum er notkun þess ekki ráðlögð við ofskömmtn Klomipramin Viatris.

Blóðskilun eða kviðskilun er óskilvirk vegna lítillar þéttni klómipramíns í plasma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þunglyndislyf, ósértækir mónóamín endurupptökuhemlar, ATC-flokkur: N06AA04.

Verkunarháttur

Talið er að lækningaleg virkni klómipramíns byggist á getu þess til að hindra taugafrumur í endurupptöku noradrenalíns og serótóníns (5-HT), sem losað er á taugamótum, og er hindrun á endurupptöku 5-HT mikilvægasti þátturinn.

Klómipramín hefur einnig breiða lyfjafræðilega virkni, sem felur í sér alfa₁-andadrenvirkni, andkólínvirkni, andhistamínvirkni og andserótónínvirkni (blokkun 5-HT viðtaka).

Lyfhrif

Klómipramín verkar heildstætt á þunglyndisheilkenni, einkum á mjög dæmigerð einkenni svo sem hughreyfiproskaheftingu (psychomotor retardation), depurð og kvíða. Klínísk svörun kemur yfirleitt fram eftir 2-3 vikna meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku er klómipramín frásogað nánast til fulls frá meltingarveginum. Altækt aðgengi óbreytts klómipramíns er minnkað í u.þ.b. 50% við fyrstu umferð um lifur vegna umbrota í virka umbrotsefnið *N*-desmetýlklómipramín.

Eftir gjöf stakrar 25 mg filmuhúðaðrar töflu var hámarksþéttni (C_{max}) klómipramíns að meðaltali $63,37 \pm 12,71$ ng/ml (T_{max} $4,83 \pm 0,39$ klst) og eftir gjöf stakrar 75 mg forðatöflu var hámarksþéttni (C_{max}) klómipramíns að meðaltali $32,55 \pm 8,10$ ng/ml (T_{max} $9,00 \pm 1,81$ klst). Daglegur skammtur sem nam 75 mg, gefinn annað hvort sem 25 mg filmuhúðuð tafla 3 sinnum á dag eða sem 75 mg forðatafla einu sinni á dag, gefur plasmaþéttni sem er á bilinu u.þ.b. 20 til 175 ng/ml við jafnvægi.

Plasmaþéttni virka umbrotsefnisins *N*-desmetýlklómipramíns við jafnvægi fylgir svipuðu mynstri. Daglegur skammtur sem nemur 75 mg af klómipramíni mun þó valda 40-85% meiri þéttni umbrotsefnisins en klómipramíns.

Dreifing

Próteinbinding klómipramíns í plasma er 97,6%. Klómipramín dreifist mikið um líkamann og er sýnilegt dreifingarrúmmál um 12 til 17 l/kg líkamsþyngdar. Þéttni í heila- og mænuvökva er u.þ.b. 2% af þéttinni í plasma. Klómipramín berst í móðurmjólki í svipaðri þéttni og í plasma, auk þess sem lyfið berst yfir fylgju.

Umbrot

Helsta umbrotsleið klómipramíns er afmetýlering sem myndar virka umbrotsefnið *N*-desmetýlklómipramín. Ýmis P450-ensím geta myndað *N*-desmetýlklómipramín, einkum CYP3A, CYP2C19 og CYP1A2. Bæði klómipramín og virka umbrotsefnið eru umbrotin frekar með hýdroxýleringu sem myndar 8-hýdroxýklómipramín eða 8-hýdroxý-*N*-desmetýlklómipramín. Klómipramín er einnig hýdroxýlorað í stöðu 2 og hægt er að afmetýlera *N*-desmetýlklómipramín frekar og mynda dídesmetýlklómipramín. Hýdroxýumbrotsefni með hýdroxýhópa í stöðu 2 eða stöðu 8 eru einkum skilin út sem glúkúróníð í þvagi. Brotthvarf virku efnanna, klómipramíns og *N*-desmetýlklómipramíns, með myndun 2- og 8-hýdroxýklómipramíns, er hvatað af CYP2D6.

Brotthvarf

Klómipramín er fjarlægt úr blóði með meðalhelmingunartíma sem nemur 21 klst (12-36 klst) og desmetýlklómipramín er fjarlægt úr blóði með meðalhelmingunartíma sem nemur 36 klst.

U.þ.b. 2/3 af stökum skammti af klómipramíni skiljast út sem vatnsleysanleg samtengd efni í þvagi og u.þ.b. 1/3 í hægðum. Af gefnum skammti eru u.þ.b. 2% skilin út í þvagi sem óbreytt klómipramín og 0,5% sem *N*-desmetýlklómipramín.

Áhrif fæðu

Fæða hefur engin veruleg áhrif á lyfjahlvörf klómipramíns. Við gjöf klómipramíns með fæðu getur hægt lítillega á því að frásog lyfsins hefjist.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf lyfsins eru í línulegu hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu 25 til 150 mg.

Aldur

Úthreinsun klómipramíns hjá öldruðum er tiltölulega lítil, borið saman við yngri fullorðna sjúklinga. Tilkynnt hefur verið um að lækningaleg þéttni í jafnvægi hafi náðst við minni skammta hjá öldruðum en hjá miðaldra sjúklingum. Gæta skal varúðar við notkun klómipramíns handa öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörfum lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið lýst. Þó lyfið sé skilið út sem óvirk umbrotsefni í þvagi og hægðum getur uppsöfnun óvirkra umbrotsefna leitt til uppsöfnunar óbreytts lyfs og virkra umbrotsefna þess. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur.

Skert lifrastarfsemi

Klómipramín er að miklu leyti umbrotið í lifur af CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 og CYP1A2. Skert lifrastarfsemi getur haft áhrif á lyfjahlvörf lyfsins. Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er gefið klómipramín.

Kynþáttur

Þó áhrif þjóðernis og kynþáttar á lyfjahlvörf klómipramíns hafi ekki verið rannsökuð nægilega er vitað að arfgengir þættir hafa áhrif á umbrot klómipramíns og virkra umbrotsefna þess, þannig að það verður hægara og stendur lengur yfir. Ekki er víst að hægt sé að yfirfæra vitneskju um umbrot lyfsins hjá einstaklingum af hvítum kynstofni á einstaklinga af asískum kynstofni, einkum Japani og Kínverja, vegna þess að verulegur munur er á umbroti klómipramíns milli þessara hópa.

Forðalyf

Losun klómipramíns úr forðalyfjaformi leiðir til þess að lyfjahlvörf verða jafnari með því að viðhalda lækningalegri þéttni í plasma í 24 klukkustundir. Meðalgildi hámarksþéttni í plasma næst innan u.þ.b. 9 klst eftir inntöku. Eftir inntöku 75 mg af klómipramíni í forðalyfi er C_{max} helmingur af þeirri hámarksþéttni sem næst eftir inntöku 25 mg taflna 3 sinnum á dag. Heildarútsetning helst hins vegar óbreytt. Eftir endurtekna gjöf forðalyfs nást C_{min} og C_{max} í jafnvægi innan lækningalegs bils. Forðatöflur eru jafngildar filmuhúðuðum töflum og hylkjum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif við endurtekna skammta

Vart hefur orðið við uppsöfnun fosfólípíða (phospholipidosis) og breytingar á eistum, sem oft hefur verið tengt þríhringlaga efnasamböndum, við skammta sem voru >10 sinnum stærri en ráðlagðir hámarksdagskammtar handa mönnum.

Eituráhrif á æxlun

Engin skaðleg áhrif á æxlunargetu, þ.m.t. á frjósemi hjá karl- og kvendýrum, sáust hjá rottum sem fengu skammta til inntöku sem námu allt að 24 mg/kg.

Engin vanskapandi áhrif sáust hjá músum sem fengu allt að 100 mg/kg, rottum sem fengu allt að 50 mg/kg eða kanínum sem fengu allt að 60 mg/kg.

Stökkbreytandi áhrif

Í mismunandi *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á hugsanlegum stökkbreytandi áhrifum hefur ekki verið sýnt fram á nein stökkbreytandi áhrif af klómipramínhýdróklóríði.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram hjá músum eða rottum eftir 104 vikna meðferð með klómipramínhýdróklóríði.

Klínískar rannsóknir

Engar klínískar rannsóknir hafa nýlega verið gerðar á klómipramíni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósi
Maíssterkja
Póvídón
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat
Hýprómellósi
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Instacoat Universal White (A05G15138) eða Opadry white y-1-7000 (E171) eða Opadry white y-1-7000 (E171) (litarefni)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 mg: Þynnupakkning með 30 töflum og 100 x 1 tafla í stakskammtaþynnupakkningu.
Plastglas með 100 eða 250 töflum: Eingöngu til lyfjaskömmtnar/sjúkrahúspakkning.

25 mg: Þynnupakkning með 30 töflum og 100 x 1 tafla í stakskammtaþynnupakkningu.
Plastglas með 100 eða 200 töflum: Eingöngu til lyfjaskömmtnar/sjúkrahúspakkning.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

10 mg: 910119 (IS)
25 mg: 910118 (IS)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 1992.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. ágúst 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

3. júní 2024.