

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clomipramine HCl Mylan 10 mg, tabletten

Clomipramine HCl Mylan 25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clomipramine HCl Mylan 10 mg

Elke tablet bevat 10 mg clomipraminehydrochloride.

Clomipramine HCl Mylan 25 mg

Elke tablet bevat 25 mg clomipraminehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat.

Clomipramine HCl Mylan 10 mg

Elke tablet bevat 41,5 mg lactosemonohydraat.

Clomipramine HCl Mylan 25 mg

Elke tablet bevat 31,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Clomipramine HCl Mylan 10 mg

Witte, filmomhulde, biconvexe tabletten, gemarkeerd met “CI 10” aan de ene zijde en “G” op de andere zijde met een diameter van 5.56 mm.

Clomipramine HCl Mylan 25 mg

Witte, filmomhulde, biconvexe tabletten, gemarkeerd met “CI 25” aan de ene zijde en “G” op de andere zijde met een diameter van 5.56 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Depressieve episoden bij volwassenen.

Paniekstoornis al dan niet met agorafobie bij volwassenen.

Behandeling van symptomen van obsessieve compulsieve stoornis bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten ouder dan 5 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voordat gestart wordt met behandeling met Clomipramine HCl Mylan, dient hypokaliëmie te worden behandeld en is het vervaardigen van een electrocardiogram aan te bevelen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

De dosering moet individueel worden ingesteld. Men moet trachten met zo laag mogelijke doses een optimaal effect te bereiken.

Nadat een respons is bereikt dient de behandeling te worden voortgezet met de optimale dosis om een terugval te voorkomen. Patiënten met een geschiedenis van herhaalde depressies hebben voor langere tijd behandeling nodig. De duur van de onderhoudsbehandeling en de noodzaak voor verdere behandeling dient periodiek beoordeeld te worden.

Naleving van de aanbevolen dosering voor Clomipramine HCl Mylan wordt geadviseerd als voorzorgsmaatregel tegen mogelijke QTc-verlenging en serotonerge toxiciteit. Daarnaast dient voorzichtigheid te worden betracht bij iedere verhoging in de dosering als tegelijkertijd middelen die het QT-interval verlengen en andere serotonerge middelen worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Abrupt staken van de behandeling met Clomipramine HCl Mylan dient voorkomen te worden vanwege mogelijke ontwenningverschijnselen. Daarom dient de dosering geleidelijk te worden teruggebracht na regelmatig gebruik gedurende een langere periode en de patiënt dient zorgvuldig gecontroleerd te worden wanneer de behandeling met Clomipramine HCl Mylan wordt gestaakt.

Episoden van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken bij volwassenen

Men begint de therapie met dagelijks 50 mg tot 75 mg (één tablet Clomipramine HCl Mylan 25 mg twee- tot driemaal per dag of één tablet Clomipramine HCl Retard Mylan 75 mg (bij voorkeur 's avonds)). Vervolgens verhoogt men in de loop van de eerste behandelingsweek de dagelijkse dosis trapsgewijs tot 100 mg tot 150 mg (twee- tot driemaal per dag 2 tabletten van Clomipramine HCl Mylan 25 mg of tweemaal per dag één tablet Clomipramine HCl Retard Mylan 75 mg). In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 250 mg per dag, verdeeld over 2 tot 3 innames. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering (in de regel bij 50 mg tot 100 mg als een- tot tweemaal 2 tabletten van Clomipramine HCl Mylan 25 mg of één tablet Clomipramine HCl Retard Mylan 75 mg per dag) in de loop van 2 tot 4 weken inzetten.

Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 2 tot 4 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.

Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren.

De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4 tot 6 maanden volledig symptomenvrij is. Daarna kan de behandeling geleidelijk worden verminderd en gestopt.

Clomipramine HCl Mylan dient voor deze indicatie niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Paniekstoornis al dan niet met agorafobie bij volwassenen

Aanvangsdosering 25 mg, in één tot twee weken te verhogen tot 75 tot 100 mg. Tijdens de eerste twee

weken van de behandeling kan soms verergering van de klachten optreden. Eventueel kan in dat geval de dosering verlaagd worden tot een dosis van 10 mg, welke vervolgens geleidelijk wordt verhoogd. De onderhoudsdosering is per individu verschillend en varieert tussen 25 en 200 mg. Het is aan te bevelen, de therapie niet binnen 6 maanden te staken. Na die periode kan de behandeling geleidelijk worden verminderd en gestopt.

Clomipramine HCl Mylan dient voor deze indicatie niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Behandeling van symptomen van obsessieve compulsieve stoornis bij volwassenen

Men begint de therapie met dagelijks 50 tot 75 mg (één tablet van 25 mg twee- tot driemaal per dag of één tablet Clomipramine Retard Mylan 75 mg (bij voorkeur 's avonds)). Vervolgens verhoogt men in de loop van de eerste behandelingsweek de dagelijkse dosis trapsgewijs tot 100 mg – 150 mg (twee- tot driemaal per dag 2 tabletten van 25 mg of tweemaal per dag één tablet Clomipramine Retard Mylan 75 mg). In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 250 mg per dag, verdeeld over 2 tot 3 innames. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering (in de regel bij 50 mg tot 100 mg als één- tot tweemaal 2 tabletten van 25 mg of 1 tablet Clomipramine Retard Mylan 75 mg per dag) in de loop van 2 tot 4 weken inzetten.

Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 2 tot 4 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.

Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren.

De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4 tot 6 maanden volledig symptomenvrij is. Daarna kan de behandeling geleidelijk worden verminderd en gestopt.

Clomipramine HCl Mylan kan voor deze indicatie gebruikt worden bij kinderen en adolescenten ouder dan 5 jaar (zie “Speciale patiëntengroepen” in rubriek 4.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (65 jaar en ouder)

Oudere patiënten zijn in het algemeen gevoeliger voor anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten op clomipramine in vergelijking met patiënten van middelbare leeftijd (zie rubrieken 4.8 en 5.2). Clomipramine HCl Mylan dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij oudere patiënten en de dosering dient voorzichtig te worden getitreerd. Begin de behandeling met 1 tablet van 10 mg per dag. Laat de dosis geleidelijk stijgen tot een optimale dosis van 30 - 50 mg (driemaal daags 1 tablet van 10 mg tot tweemaal daags 1 tablet van 25 mg) per dag, die na ongeveer 10 dagen bereikt zou moeten worden.

Kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder

Clomipramine HCl Mylan dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder voor de behandeling van obsessieve compulsieve stoornis (zie “Dosering” in rubriek 4.2).

Clomipramine HCl Mylan dient voorzichtig te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten (van 5 jaar en ouder) en de dosering dient voorzichtig te worden verhoogd.

Behandeling van symptomen van obsessieve compulsieve stoornis bij kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder

Begin de behandeling met 10 mg per dag. Laat de dagelijkse dosis in de loop van 10 dagen stijgen tot 20 mg (tweemaal per dag een tablet van 10 mg) bij 5- tot 7-jarigen, 20 tot 50 mg (tweemaal per dag 1 tablet van 10 mg tot tweemaal per dag één tablet van 25 mg) bij 8- tot 14-jarigen, en 50 mg (tweemaal per dag één tablet van 25 mg) of meer bij patiënten boven de 14 jaar.

Er is geen ervaring met het gebruik van clomipramine bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Episoden van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken en paniekstoornis al dan niet met agorafobie

Behandeling met Clomipramine HCl Mylan is voor deze indicaties niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie “Dosering” in rubriek 4.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Clomipramine HCl Mylan dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Clomipramine HCl Mylan dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Clomipramine HCl Mylan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De tabletten moeten heel worden ingenomen met wat water.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of kruisovergevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de groep dibenzazepinederivaten;
- Myocardinfarct
- Congenitaal lang QT-syndroom
- Clomipramine HCl Mylan mag niet gebruikt worden in combinatie met, of binnen 14 dagen voor of na behandeling met een irreversibele MAO-remmer (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige behandeling met selectieve, reversibele MAO-A remmers, zoals moclobemide, is ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hart- en bloedvataandoeningen

Clomipramine HCl Mylan dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt in patiënten met hartaandoeningen, zoals hartfalen, atrioventriculair blok (graad I tot III), aritmieën, angina pectoris (in verband met inductie van aritmieën), verlenging van de geleidingstijd e.d. Controle van de cardiovasculaire functie en ECG is aangewezen bij dergelijke patiënten.

Er bestaat een verhoogd risico op QT-verlenging en torsade de pointes bij hoogtherapeutische doseringen of hoogtherapeutische plasmaconcentraties:

- Overdosering (zie suïcidegevaar)
- Het bestaan van een congenitaal lang QT-syndroom
- Klinisch significante bradycardie

- Stoornissen in de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Lever- en nierfunctiestoornissen
- Het gebruik van geneesmiddelen, die de plasmaconcentratie van clomipramine verhogen (SSRI's en SNaRI's – serotonine- en noradrenalineheropnameremmers), een kaliumuitdrijvende werking hebben (diuretica), of het effect van clomipramine kunnen versterken, zoals de klasse I en III anti-aritmica, neuroleptica en andere tricyclische antidepressiva (zie rubriek 4.5).

Het is aan te bevelen om vóór het begin van de behandeling de bloeddruk van de patiënt te controleren, omdat personen met een te lage bloeddruk of een labiele circulatie op dit geneesmiddel met een bloeddrukdaling kunnen reageren.

Serotoninesyndroom (SS) of maligne neurolepticasyndroom (MNS)

In verband met het risico op serotonerge toxiciteit, wordt naleving van de aanbevolen dosering geadviseerd. Het serotoninesyndroom, met symptomen zoals hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, toevallen, delirium en coma, kan mogelijk optreden, indien clomipramine tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNaRI's, tricyclische antidepressiva, buprenorfine of lithium (zie rubriek 4.5). Voor fluoxetine wordt een wash-out periode van twee tot drie weken geadviseerd voor en na behandeling met fluoxetine.

Convulsies

Van tricyclische antidepressiva is bekend dat zij de convulsie-drempel verlagen en Clomipramine HCl Mylan moet daardoor met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met epilepsie en andere predisponerende factoren, zoals hersenbeschadiging van verschillende etiologie, gelijktijdig gebruik van neuroleptica, onttrekking van alcohol of geneesmiddelen met anticonvulsieve eigenschappen (bijvoorbeeld benzodiazepines). Het lijkt erop dat het vóórkomen van aanvallen dosisafhankelijk is. De aanbevolen totale dagelijkse dosis Clomipramine HCl Mylan mag daarom niet overschreden worden.

Elektroshock therapie

In uitzonderlijke gevallen mag onder strikte supervisie van een ervaren arts een gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva en elektroshock plaatsvinden onder zorgvuldige bewaking van de patiënt.

Paniekstoornissen

Bij veel patiënten met paniekstoornissen treedt in het begin van de behandeling met Clomipramine HCl Mylan een verergering van de klachten op (zie rubriek 4.2). Dit paradoxale verschijnsel verdwijnt in de regel binnen twee weken bij voortgezette behandeling.

Psychosen

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met een schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Activatie van psychose is incidenteel voorgekomen bij schizofrene patiënten die tricyclische antidepressiva gebruikten. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd. Bij zulke gepredisponeerde patiënten kunnen tricyclische antidepressiva vooral 's nachts farmacogene delirante psychosen veroorzaken; deze verdwijnen na het staken van de behandeling met het geneesmiddel binnen enige dagen.

Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase. In zulke gevallen kan het nodig zijn, de behandeling met clomipramine

te staken en geneesmiddelen toe te dienen ter behandeling van de manie. Nadat zulke episoden weer tot rust gekomen zijn, kan een therapie met een lage dosis Clomipramine HCl Mylan zo nodig worden hervat.

Suicide/suicide gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor clomipramine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suicide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide-gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Bij patiënten, bij wie verergering van de aandoening, suïcidale neigingen of andere psychiatrische symptomen optreden, dient wijziging van de therapie overwogen te worden, waaronder stopzetting van de behandeling. Dit geldt in het bijzonder indien deze veranderingen ernstig zijn, abrupt ontstaan of geen onderdeel waren van de initiële symptomen (zie *Staken van de behandeling*).

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen. Om het risico op overdosering te reduceren, dient Clomipramine HCl Mylan in een zo beperkt mogelijke hoeveelheid overeenkomend met een juiste behandeling van de patiënt, aan de patiënt te worden meegegeven.

Ernstige lever- of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lever- of nieraandoening wordt een periodieke controle van de lever- of nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bijniermergtumoren (bijvoorbeeld feochromocytoom, neuroblastoom).

Clomipramine kan dan hypertensieve crises veroorzaken.

Anticholinerge effecten

Clomipramine HCl Mylan dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in verband met

anticholinerge eigenschappen bij patiënten met een anamnese van:

- *Mictiestoornissen* (bijvoorbeeld bij prostaathypertrofie)
- *Hyperthyreoïdie*. Bij patiënten met hyperthyreoïdie of in geval van een gelijktijdige behandeling met thyreoïde preparaten kan over het algemeen een verergering van cardiale bijwerkingen verwacht worden.
- *Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intraoculaire druk*
- *Contactlenzen*. Verminderde traanvochtproductie en accumulatie van slijmsecretie kan beschadiging veroorzaken van het corneale epitheel bij patiënten die contactlenzen dragen.

Cariës

Langdurige behandeling met tricyclische antidepressiva kan tot een verhoogde frequentie van tandcariës leiden.

Anesthesie

Voordat algemene of lokale anesthesie wordt toegepast moet de anesthesist op de hoogte gebracht worden van het feit dat een patiënt Clomipramine HCl Mylan gebruikt (zie rubriek 4.5).

Bloedbeeld

Indien zich koorts, keelpijn en andere symptomen van influenza in de eerste weken of na langdurige behandeling voordoen, is aanbevolen het bloedbeeld te controleren in verband met een mogelijke agranulocytose.

Obstipatie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chronische obstipatie. Tricyclische antidepressiva kunnen een paralytische ileus veroorzaken, in het bijzonder bij oudere en bedlegerige patiënten.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva; in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

Controle van de cardiovasculaire functie en ECG is aangewezen bij oudere patiënten.

Bij oudere patiënten kunnen tricyclische antidepressiva vooral 's nachts farmacogene delirante psychosen veroorzaken.

Kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder

Lange termijn veiligheidsgegevens over clomipramine bij kinderen en adolescenten betreffende groei, ontwikkeling en cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet beschikbaar.

Andere geneesmiddelen

MAO-remmers

Indien de patiënt overgezet wordt van een reversibele MAO-remmer op Clomipramine HCl Mylan dienen de aanwijzingen in de Samenvatting van de Productkenmerken van de reversibele MAO-remmer gevolgd te worden. Indien de patiënt overgezet wordt van Clomipramine HCl Mylan op een reversibele MAO-remmer dient enige tijd gewacht te worden (zie rubriek 4.5). Deze tijd is afhankelijk van de halfwaardetijd van het product in de desbetreffende patiëntenpopulatie (voor Clomipramine HCl Mylan wordt twee weken geadviseerd).

Terbinafine

Gelijktijdige toediening van terbinafine is niet aanbevolen. Indien toch besloten wordt de combinatie te gebruiken, dan is een aanzienlijke dosisreductie op geleide van de clomipramine plasma spiegels aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Staken van de behandeling

Het **abrupt** afbreken van de behandeling na langdurige toediening van Clomipramine HCl Mylan kan bepaalde symptomen teweeg brengen (zie rubriek 4.8). Wanneer de beslissing is genomen om de behandeling met Clomipramine HCl Mylan stop te zetten, dient de medicatie zo snel mogelijk verminderd te worden.

Dit middel bevat lactose en natrium

Clomipramine HCl Mylan bevat onder andere lactose en natrium. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Clomipramine is substraat voor CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2 (demethyleringsroute) en CYP2D6 (hydroxyleringsroute) (zie ook rubriek 5.2).

Interacties die leiden tot een contra-indicatie***MAO-remmers***

MAO-remmers, die *in vivo* ook krachtige CYP2D6 remmers zijn, zoals moclobemide, zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdige toediening met clomipramine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Geef geen tricyclisch antidepressivum, zoals Clomipramine HCl Mylan, gedurende minstens 2 weken na staken van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer (er is een risico op het optreden van ernstige symptomen zoals hypertensieve crisis en symptomen overeenkomend met het serotoninesyndroom (een potentieel levensbedreigende aandoening), bijvoorbeeld hyperpyrexie, myoclonus, aanvallen van geagiteerdheid, delirium en coma). Ook als na beëindiging van behandeling met Clomipramine HCl Mylan een behandeling met een irreversibele MAO-remmer volgt, kunnen deze verschijnselen optreden. In beide gevallen moet er bij het aanvangen met Clomipramine HCl Mylan of een irreversibele MAO-remmer begonnen worden met kleine doses waarna de dosis langzaam kan worden verhoogd, en de effecten nauwkeurig kunnen worden geobserveerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn aanwijzingen dat clomipramine al na minimaal 24 uur na een reversibele MAO-A-remmer zoals moclobemide gegeven kan worden, maar de wash-out periode van twee weken moet in acht worden gehouden als de reversibele MAO-remmer gegeven wordt na gebruik van clomipramine.

Interacties waardoor gelijktijdig gebruik niet wordt aangeraden***Anti-aritmica, bèta-blokkers en calciumantagonisten***

Anti-aritmica (zoals kinidine en propafenon) zijn krachtige CYP2D6 remmers en dienen niet in combinatie met tricyclische antidepressiva gebruikt te worden (zie ook rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-aritmica van de klasse IA (kinidine, hydrokinidine, disopyramide, procainamide) en III (amiodaron, sotalol), bèta-receptor-blokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Klasse IA- en III-anti-aritmica kunnen een vertragend effect op de QT-tijd hebben. (Zie rubriek 4.4.).

Diuretica

Diuretica kunnen hypokaliëmie veroorzaken, wat op zijn beurt kan leiden tot het risico op QTc-verlenging en torsade de pointes. Hypokaliëmie dient daarom te worden behandeld vóór toediening van Clomipramine HCl Mylan (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

SSRI's, die remmers van CYP2D6 zijn, zoals fluoxetine, paroxetine of sertraline en remmers zijn van andere isoenzymen, waaronder CYP1A2 en CYP2C19 (bijvoorbeeld fluvoxamine), kunnen ook de plasmaconcentratie van clomipramine verhogen met bijwerkingen als gevolg. Het steady-state serumniveau van clomipramine nam ca. 4-maal toe bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine (N-desmethylclomipramine nam ca. 2-maal af) (zie paragraaf *Serotoninesyndroom* in rubriek 4.4). Bovendien kan co-medicatie met SSRI's leiden tot additieve effecten op het serotoninesysteem (zie rubriek 4.4).

Serotonerge middelen

Het serotonine syndroom kan mogelijk optreden, als clomipramine tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNaRI's, tricyclische antidepressiva, buprenorfine of of lithium (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Voor fluoxetine wordt een wash-out periode van twee tot drie weken geadviseerd voor en na behandeling met fluoxetine.

Thyreomimetica

Antidepressiva kunnen in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreoïdie. Ook kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken.

Interacties die tot een verhoogd effect van Clomipramine HCl Mylan leiden

Gelijktijdige toediening van CYP2D6 remmers kan leiden tot een toename in de concentratie van beide actieve componenten, tot ca. 3-maal bij patiënten met een uitgebreid debrisoquine/sparteïne metaboliserend fenotype, waardoor deze patiënten overschakelen op een langzaam metaboliserend fenotype.

Gelijktijdige toediening van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 remmers kan leiden tot een toename van de clomipramine concentratie en een afname van N-desmethylclomipramine, wat niet noodzakelijkerwijs hoeft te leiden tot een verschil in het farmacologisch effect.

Terbinafine

Gelijktijdige toediening van een antimycoticum, terbinafine in orale toediening (een sterke remmer van CYP2D6), kan leiden tot sterk verhoogde blootstelling en ophoping van clomipramine en N-desmethylclomipramine. Dit interactie-effect kan nog enkele weken of maanden aanhouden, gezien de lange halfwaardetijd van terbinafine. Er zijn geen gevallen van interactie gerapporteerd na lokale toediening van terbinafine (zie rubriek 4.4).

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van histamine₂ (H₂)-receptor antagonist, cimetidine (een remmer van diverse P450 enzymen, waaronder CYP2D6 en CYP3A4), kan leiden tot een toename van de

plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva, waarvan de dosering dientengevolge moet worden verlaagd.

Orale anticonceptiva

Er zijn geen interacties gedocumenteerd tussen chronische orale anticonceptiva (dagelijks 15 of 30 microgram ethinylestradiol) en clomipramine (dagelijks 25 mg). Oestrogenen staan niet bekend als CYP2D6 remmers, het voornaamste enzym betrokken bij de klaring van clomipramine. Bij hoge dosering van oestrogeen (dagelijks 50 microgram) en het tricyclische antidepressivum imipramine werd een toename van bijwerkingen en therapeutische respons gemeld. Bij patiënten die anticonceptiva gebruiken wordt een controle van de therapeutische respons op tricyclische antidepressiva geadviseerd en kan een doseringsaanpassing noodzakelijk zijn.

Antipsychotica

Gelijktijdige toediening van neuroleptica (bijvoorbeeld fenothiazines) kan leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva, een lagere convulsie-drempel en toevallen. De combinatie met thioridazine kan leiden tot ernstige hartaritmieën.

Methylfenidaat

Methylfenidaat kan ook de concentratie van tricyclische antidepressiva verhogen door mogelijk hun metabolisme te remmen; een verlaging van de dosering van het tricyclische antidepressivum kan noodzakelijk zijn.

Valproaat

Gelijktijdige toediening van valproaat en clomipramine kan remming van CYP2C- en/of UGT-isoenzymen veroorzaken, wat leidt tot verhoogde serumspiegels van clomipramine en N-desmethylclomipramine.

Grapefruit en grapefruitsap

Het eten van grapefruit of het drinken van grapefruitsap tijdens de behandeling met Clomipramine HCl Mylan kan de plasmaspiegels van clomipramine verhogen.

Interacties die tot een verminderd effect van Clomipramine HCl Mylan leiden

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij cytochroom P450 enzymen induceren, met name CYP3A4, CYP2C19 en/of CYP1A2, kunnen het metabolisme van clomipramine versnellen en daardoor de effectiviteit van Clomipramine HCl Mylan verminderen.

CYP3A en CYP2C inductoren

CYP3A en CYP2C inductoren, zoals rifampicine en anti-epileptica (bijvoorbeeld barbituraten, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) kunnen clomipramine concentraties verminderen.

CYP1A2 inductoren

Bekende inductoren van CYP1A2 (bijvoorbeeld nicotine) verminderen de plasmaconcentratie van tricyclische geneesmiddelen. Bij rokers nam de clomipramine steady-state plasmaconcentratie met een factor 2 af in vergelijking met niet-rokers (geen verandering in N-desmethylclomipramine).

Sint-janskruid

Gelijktijdige toediening van Clomipramine HCl Mylan en sint-janskruid tijdens de behandeling kan de plasmaspiegel van clomipramine verlagen.

Interacties met een invloed op het andere geneesmiddel

Clomipramine is ook een *in vitro* ($K_i = 2,2 \mu\text{M}$) en *in vivo* remmer van CYP2D6 activiteit (sparteïne oxidatie) en kan daardoor een verhoogde concentratie van gelijktijdig toegediende middelen veroorzaken die primair geklaard worden door CYP2D6 in snelle metaboliseerders.

Anticholinergica

Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten van anticholinergica (bijvoorbeeld fenothiazines, middelen tegen de ziekte van Parkinson, antihistaminica, atropine, biperideen) op het oog, het centraal zenuwstelsel, de darm en de blaas versterken.

Centraal werkende antihypertensiva

Omdat tricyclische antidepressiva het bloeddrukverlagende effect van centraal werkende antihypertensiva, zoals clonidine, guanethidine, reserpine en methyldopa kunnen verminderen of opheffen, moeten in geval van een gecombineerde behandeling antihypertensiva met een ander werkingstype gekozen worden, zoals diuretica of bèta-blokkers (zie ook rubriek 4.4).

Middelen met sedatieve werking

De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica, algemene anesthetica en alcohol worden versterkt, evenals de effecten van parasympathicolitica. Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.

Sympathicomimetica

Clomipramine HCl Mylan kan de cardiovasculaire effecten potentiëren van adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefedrine (bijvoorbeeld lokale anesthetica) (zie ook rubriek 4.4).

Anticoagulantia

Sommige tricyclische antidepressiva kunnen het anticoagulerende effect van coumarine geneesmiddelen, zoals warfarine, potentiëren, mogelijk door hun remmende effect op het metabolisme (CYP2C9). Er bestaat geen bewijs voor de mogelijkheid van clomipramine om het metabolisme van anticoagulantia, zoals warfarine te remmen; echter, er wordt zorgvuldige controle van de protrombine plasmaspiegels geadviseerd voor deze geneesmiddelklasse.

Levodopa

Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ruime ervaring met het gebruik van clomipramine tijdens de zwangerschap wijst tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen in het algemeen.

Eén epidemiologische studie wijst op een klein verhoogd risico voor cardiovasculaire aangeboren afwijkingen, hoofdzakelijk van een relatief mild type (ventrikel- of atriumseptumdefecten), geassocieerd met het gebruik van clomipramine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Het mechanisme is onbekend. De gegevens suggereren dat het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect als gevolg van blootstelling van de moeder aan clomipramine ongeveer 2/100 is, vergeleken met een verwacht aantal van 1/100. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dieren.

De voorschrijvende arts zal de mogelijkheid van alternatieve behandelingen moeten afwegen bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die zwanger willen worden. Clomipramine HCl Mylan dient alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden wanneer dit absoluut geïndiceerd is. Abrupt staken van de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden (zie “Staken van de behandeling” in rubriek 4.4).

Wanneer er wezenlijke behoefte is om de moeder te behandelen, kan het geleidelijk verminderen en het uiteindelijk stopzetten van de therapeutische behandeling een reëel risico op een recidief van de depressie bij de moeder geven. Dit kan tot schadelijke gevolgen leiden bij moeder en pasgeborene. De farmacokinetiek van clomipramine verandert tijdens de zwangerschap, vooral in het tweede en derde trimester. Om een adequate therapie te waarborgen, wordt aanbevolen de maternale serumspiegels te monitoren. Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken kunnen neonatale onthoudingsverschijnselen optreden (zoals ademhalingsstoornissen, lethargie, kolieken, verhoogde prikkelbaarheid, hypotonie of hypertonie en tremor/spasmen/convulsies).

Borstvoeding

Tricyclische antidepressiva gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinderdosis is laag en de serumconcentraties bij de zuigeling zijn laag of niet aantoonbaar. Alhoewel nadelige effecten voor de zuigeling tot nu toe niet gemeld zijn, wordt aangeraden alleen borstvoeding te geven wanneer het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten gezien op de voortplanting, waaronder de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, bij ratten bij orale doses tot 5 keer de maximale humane dosering.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Clomipramine HCl Mylan kan de volgende verschijnselen geven: visusstoornissen, en andere zenuwstelsel of psychische aandoeningen zoals slaperigheid, aandachtsstoornis, verwarring, desoriëntatie, verergering van depressie, delirium enz. (zie rubriek 4.8). Personen, die vanwege hun functioneren bij voortdurende goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten worden gewaarschuwd, dat hun capaciteiten nadelig beïnvloed kunnen worden.

Patiënten moeten ook gewaarschuwd worden voor het gebruik van alcohol en andere geneesmiddelen welke de bijwerkingen kunnen versterken (zie rubriek 4.5).

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen zijn niet altijd gecorreleerd aan de plasmaspiegels van het geneesmiddel of de dosis. Het is vaak moeilijk bijwerkingen te onderscheiden van symptomen van de depressie zoals vermoeidheid, slaapstoornissen, agitatie, angst, constipatie of droge mond. Wanneer er zich ernstige neurologische of psychiatrische reacties voordoen moet het gebruik van Clomipramine HCl Mylan worden gestaakt.

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen en frequentie. De frequenties zijn

gedefinieerd, gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn gebaseerd op gegevens uit zowel klinisch onderzoek als post-marketinggebruik.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties inclusief hypotensie.

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Grotere eetlust, gewichtstoename.

Vaak: Verminderde eetlust.

Psychische stoornissen

Zeer vaak: Onrustgevoelens, libidostoornissen.

Vaak: Verwardheid, in samenhang met desoriëntatie en hallucinaties (vooral bij oudere patiënten en bij patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson), angst, agitatie, slaapstoornissen, manie, hypomanie, agressie, geheugenstoornissen, depersonalisatie, versterkte depressie, nachtmerries, concentratiestoornissen, delirium.

Soms: Activering van psychotische symptomen.

Niet bekend: Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag¹.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Slaperigheid, duizeligheid, tremor, hoofdpijn, myoclonus.

Vaak: Spraakstoornissen, paresthesie, hypertonie, dysgeusie.

Soms: Convulsies (bij hoge doses), ataxie.

Zeer zelden: Maligne neurolepticasyndroom, afwijkend EEG.

Niet bekend: Serotoninesyndroom², extrapiramidale symptomen (waaronder acathisie en tardieve dyskinesie).

Oogaandoeningen

Zeer vaak: Accommodatiestoornissen, wazig zien.

Vaak: Mydriasis.

Zeer zelden: Glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: Tinnitus.

Hartaandoeningen

Vaak: Sinustachycardie, palpitaties, klinisch irrelevante ECG-veranderingen bij patiënten met een normale cardiale status (bijvoorbeeld T en ST veranderingen).

Soms: Aritmieën.

Zeer zelden: Prikkelgeleidingsstoornissen (bijvoorbeeld uitbreiding van het QRS-complex, verlengd QT-interval, PQ-veranderingen, bundeltakblok, torsade de pointes met name bij patiënten met hypokaliëmie), verminderde contractiliteit.

Bloedvataandoeningen

Vaak: Orthostatische hypotensie, flush.

Soms: Verhoogde bloeddruk.

Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Gapen.

Zeer zelden: Allergische alveolitis (pneumonitis) met of zonder eosinofilie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid, droge mond, obstipatie.

Vaak: Braken, maagdarmstelselaandoening, diarree.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Verhoogde transaminasewaarden.

Zeer zelden: Hepatitis met of zonder icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Hyperhidrose.

Vaak: Allergische huidreacties (exantheem, urticaria), fotosensibiliteit, pruritus.

Zeer zelden: Purpura, alopecia.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Spierzwakte.

Niet bekend: Rhabdomyolyse (als complicatie van maligne neurolepticasyndroom).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Mictiestoornissen.

Zeer zelden: Urineretentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Potentiestoornissen.

Vaak: Galactorroe, vergroting van de borstklieren.

Niet bekend: Falende zaadlozing, vertraagde ejaculatie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Voorbijgaande vermoeidheid.

Zeer zelden: Oedeem (lokale of gegeneraliseerde), hyperpyrexie.

Onderzoeken

Niet bekend: Verhoogde prolactine bloedspiegel.

Ontwenningverschijnselen

De volgende symptomen komen af en toe voor na abrupt staken of na reduceren van de dosis: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, slapeloosheid, hoofdpijn, nervositeit en angst (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

1. Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met clomipramine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).
2. Het serotoninesyndroom met symptomen zoals hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, toevallen, delirium en coma kan mogelijk optreden, als clomipramine tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNaRI's, tricyclische antidepressiva of lithium (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Oudere patiënten zijn in het bijzonder gevoelig voor anticholinerge, neurologische, psychische of cardiovasculaire effecten. Hun vermogen om geneesmiddelen te metaboliseren en te elimineren kan verminderd zijn, wat leidt tot een risico op verhoogde plasmaspiegels bij therapeutische doses (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

De tekenen en symptomen van een overdosering met Clomipramine HCl Mylan zijn vergelijkbaar met die bij andere tricyclische antidepressiva. Hartafwijkingen en neurologische verstoringen zijn de belangrijkste complicaties.

Bij kinderen moet een accidentele inname van elke hoeveelheid als ernstig en potentieel fataal beschouwd worden. Alle vormen van Clomipramine HCl Mylan moeten zorgvuldig buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van bezoars gemeld, waarbij de mate van ernst verschilde, inclusief dodelijke afloop, in relatie met een overdosis van clomipramine tabletten met gereguleerde afgifte.

De bezoar kan radiopaak zijn, dat radiologisch bewijs (röntgen of CT scan) kan vereenvoudigen, maar negatieve radiologische bevindingen kunnen de diagnose niet uitsluiten.

De vorming van een bezoar kan langzame maar continue afgifte en absorptie van clomipramine veroorzaken uren na de inname van de medicatie en na initiële behandeling met behulp van maagspoeling en geactiveerde kool, dat kan leiden tot complicaties als gevolg van overdosis, waaronder de dood. Aangezien maagspoeling niet effectief kan zijn en de systemische medicijnspiegels verder kan verhogen, dient overwogen te worden om de bezoar te verwijderen door middel van endoscopie of een operatie bij bepaalde patiënten.

Aangezien deze gevallen zelden voorkomen zijn er niet voldoende klinische gegevens betreffende een optimale behandeling, waarbij rekening gehouden moet worden met de grootte en de locatie van de bezoar en de symptomen, de conditie en de medicijnspiegels van de patiënt.

Tekenen en symptomen

In het algemeen treden de symptomen binnen 4 uur na inname op en zij zijn het hevigst na 24 uur.

Door een vertraagde absorptie (anticholinergische effect), lange halfwaardetijd en door de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel, kan de patiënt in gevaar zijn tot 4-6 dagen.

De volgende tekenen en symptomen kunnen optreden:

Centraal zenuwstelsel: Opwinding, rusteloosheid, hallucinaties, ataxie, dysartrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma, hypo- of hyperreflexie, slaperigheid, stupor, musculaire rigiditeit en choreoathetose. Daarnaast kunnen symptomen, die consistent zijn met het serotoninesyndroom (bijvoorbeeld hyperpyrexie, myoclonus, delirium en coma) worden waargenomen.

Cardiovasculair systeem: Hypotensie, tachycardie, hartfalen; in zeer zeldzame gevallen hartstilstand. Daarnaast kunnen ernstige cardiale symptomen optreden, zoals supraventriculaire of ventriculaire ritmestoornissen, QTc-verlenging, aritmieën inclusief torsade de pointes, geleidingsstoornissen en afname van de contractiliteit met als mogelijk gevolg cardiogene shock.

Anticholinerge effecten (mydriasis, droge warme huid, droge slijmvliezen, verminderde darmperistaltiek, oligurie of anurie), ademhalingsdepressie, hypoxie, hypo- of hyperthermie, braken, koorts en zweten kunnen ook voorkomen.

De klachten zijn gewoonlijk maximaal na 24 uur verdwenen, maar zij kunnen 4-6 dagen blijven bestaan, vooral wanneer de resorptie is vertraagd door een verminderde darmperistaltiek.

Behandeling

In verband met de ernst van de intoxicatie is opname noodzakelijk op een intensive care-afdeling. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen en daarna geactiveerde kool en een osmotisch laxans (zoals natriumsulfaat) in de maag brengen. Laat de patiënt niet braken. Indien mogelijk (patiënt bij bewustzijn) de patiënt laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Door het anticholinergische effect van het geneesmiddel wordt de maaglediging vertraagd waardoor maagspoelen ook langer dan 12 uur na inname nog zinvol kan zijn. In verband met de entero-enterale kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald.

De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend. De behandeling van de symptomen is gebaseerd op de moderne methoden van intensive care, met continue controle van de hartfunctie, bloedgasen en elektrolyten, en indien nodig noodmaatregelen zoals anticonvulsieve therapie, kunstmatige beademing en reanimatie. Indien nodig kan dopamine of isoprenaline worden gegeven.

Toediening van lidocaïne of propranolol bij ectopische ritmestoornissen kan gevaarlijk zijn, aangezien bij latere progressie van de intoxicatie een derdegraads AV-blok kan ontstaan. De patiënt kan dan overlijden ten gevolge van onderdrukking van ectopische foci. Alleen bij zeer ernstige ritmestoornissen kunnen anti-aritmica worden toegepast. Aangezien fysostigmine de kans op het optreden van convulsies verhoogt en ernstige bradycardie en asystolie kan veroorzaken wordt het gebruik hiervan ontraden.

Bij convulsies kan diazepam worden toegediend. Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet zinvol, aangezien de tricyclische antidepressiva o.a. een zeer groot verdelingsvolume hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Antidepressiva, niet-selectieve monoamine-heropnameremmers, ATC code: N06AA04

Werkingsmechanisme

Clomipramine remt de wederopname van noradrenaline en vooral van serotonine (5-HT) in de diverse neuronen. Voorts heeft clomipramine alfa1-adrenolytische, anticholinerge, antihistamine- en antiserotonerge (5 HT-receptor-blokkerende) eigenschappen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clomipramine wordt geheel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De systemische biologische beschikbaarheid van het onveranderde clomipramine wordt met 50% gereduceerd door het first-pass metabolisme in de lever tot de actieve metaboliet N-desmethylclomipramine.

Na enkelvoudige toediening van 25 mg clomipramine en van 75 mg clomipramine Retard waren de gemiddelde maximum plasmaspiegels van clomipramine (C_{max}) respectievelijk $63,4 \pm 12,7$ ng/ml (T_{max} $4,8 \pm 0,4$ uur) en $32,6 \pm 8,1$ ng/ml (T_{max} $9,0 \pm 1,8$ uur).

Na de gewoonlijk voor de behandeling van depressies aanbevolen dosering van 75 mg - toegediend als driemaal per dag 25 mg clomipramine of eenmaal per dag 75 mg clomipramine Retard 75 - ontstaan steady-state concentraties, die variëren van 20 tot 175 ng/ml.

De steady-state concentraties van de actieve metaboliet desmethylclomipramine (DMC) volgen hetzelfde patroon, maar bij een dosering van 75 mg clomipramine Retard per dag zijn de metaboliet spiegels gemiddeld 40-85% hoger dan die van clomipramine.

In de periode tussen 24 en 168 uur na toediening zijn de bloedspiegels van clomipramine drie maal zo hoog en die van desmethylclomipramine twee tot drie maal zo hoog na clomipramine Retard 75 in vergelijking met clomipramine 25.

De geregleerde afgifte van clomipramine uit clomipramine Retard levert een afgevlakt farmacokinetisch profiel met therapeutische plasmaspiegels voor meer dan 24 uur. De gemiddelde maximum plasmaspiegels worden binnen ongeveer 9 uur na toediening bereikt. Na enkelvoudige toediening van clomipramine Retard 75 is de gemiddelde maximale plasmaspiegel (C_{max}) van clomipramine 50% van de maximale bloedspiegels bereikt na toediening van clomipramine 25 mg driemaal per dag. Niettemin blijft de totale blootstelling gelijk. Na meerdere toedieningen van clomipramine Retard zijn bij steady-state de gemiddelde dalplasmaspiegels (C_{min}) en maximale plasmaspiegels (C_{max}) binnen de therapeutische breedte. De tabletten met geregleerde afgifte zijn, in gelijke dosering, bioequivalent met de omhulde tabletten.

Distributie

Clomipramine is voor 97,6% gebonden aan plasma-eiwitten. Clomipramine wordt uitgebreid verdeeld over het lichaam met een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 12 tot 17 l/kg. De concentratie in de liquor cerebrospinalis bedraagt ongeveer 2% van de plasmaconcentratie. Clomipramine gaat over in de moedermelk in concentraties vergelijkbaar met de plasmaconcentratie en passeert de placenta.

Biotransformatie

De voornaamste biotransformatieweg van clomipramine is demethylering tot de actieve metaboliet N-desmethylclomipramine. N-desmethylclomipramine kan worden gevormd door verscheidene P450 enzymen, voornamelijk CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2. Clomipramine en N-desmethylclomipramine worden gehydroxylerd tot 8-hydroxy-clomipramine en 8-hydroxy-N-desmethylclomipramine.

Clomipramine wordt ook gehydroxyleerd op de 2-positie en N-desmethyl-clomipramine kan verder gedemethyleerd worden tot didesmethylclomipramine. De 2- en 8-hydroxy metabolieten worden voornamelijk als glucuronides in de urine uitgescheiden. Eliminatie van de actieve componenten, clomipramine en N-desmethylclomipramine door de vorming van 2- en 8-hydroxy-clomipramine wordt gekatalyseerd door CYP2D6.

Eliminatie

Clomipramine wordt uit het bloed geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 21 uur (bereik: 12-36 uur). Desmethylclomipramine heeft een halfwaardetijd van gemiddeld 36 uur.

Ongeveer twee-derde van een enkelvoudige dosis van clomipramine wordt uitgescheiden via de urine als wateroplosbare verbindingen en ongeveer een-derde wordt via de feces uitgescheiden. De hoeveelheid onveranderd clomipramine en desmethylclomipramine die in de urine wordt uitgescheiden is respectievelijk circa 2% en 0,5% van de toegediende dosis.

Effecten van voedsel

Voedsel heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van clomipramine. Wel kan het begin van de absorptie enigszins vertraagd zijn bij inname van clomipramine met voedsel.

Dosisproportionaliteit

Het geneesmiddel heeft een dosisproportionele farmacokinetiek over een dosisbereik van 25 tot 150 mg.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten ondervindt clomipramine een relatief lagere klaring in vergelijking met jongere volwassen patiënten. Gemeld is dat een therapeutische steady-state bereikt wordt bij lagere doses dan bij patiënten van middelbare leeftijd. Clomipramine dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er zijn geen specifieke rapporten die de farmacokinetiek beschrijven bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hoewel het geneesmiddel als inactieve metaboliet wordt uitgescheiden in urine en feces, kan accumulatie van het inactieve metaboliet vervolgens leiden tot accumulatie van de moederverbinding en het actieve metaboliet. Het wordt aangeraden om patiënten met een matig en ernstig verminderde nierfunctie tijdens de behandeling te controleren (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Clomipramine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door de isoenzymen CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2. Een verminderde leverfunctie kan de farmacokinetiek van clomipramine daarom beïnvloeden. Clomipramine dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Etniciteit

Hoewel de invloed van etniciteit en ras op de farmacokinetiek van clomipramine niet is onderzocht, wordt het metabolisme van clomipramine en het actieve metaboliet bepaald door genetische factoren (polymorfisme), wat kan leiden tot matig en uitgebreid metabolisme van het geneesmiddel en het actieve metaboliet. Het metabolisme van clomipramine in de Kaukasische populatie kan niet worden geëxtrapoleerd naar de Aziatische populatie, in het bijzonder de Japanse en Chinese, vanwege de

uitgesproken verschillen in het metabolisme van clomipramine bij deze twee etnische groepen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico bij de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, povidon, natriumzetmeelglycolaat Type A, hypromellose, titaandioxide (E171), Polyethyleenglycol 400 en talk.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3. Houdbaarheid

4 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/Alu) met 30, 50x1, 100 of 300 tabletten;
Flacons (HDPE) met een polypropyleendop met 50, 100 of 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 15575 - Clomipramine HCl Mylan 10 mg, tabletten

RVG 15576 - Clomipramine HCl Mylan 25 mg, tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 1993

Datum van verlenging van de vergunning: 4 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 6.5: 13 februari 2023.