

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10, omhulde tabletten 10 mg
Clomipramine HCl Sandoz tablet 25, omhulde tabletten 25 mg
Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tabletten met verlengde afgifte 75 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 10 mg clomipramine hydrochloride.

Hulpstoffen:

Elke omhulde tablet bevat 32 mg lactose (als lactosemonohydraat)

Elke omhulde tablet bevat 28 mg sucrose

Een tablet bevat 25 mg clomipramine hydrochloride.

Hulpstoffen:

Elke omhulde tablet bevat 14 mg lactose (als lactosemonohydraat)

Elke omhulde tablet bevat 17 mg sucrose

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 75 mg clomipramine hydrochloride.

Hulpstoffen:

Elke tablet met gereguleerde tablet bevat 0.24 mg macrogolglycerolhydroxystearaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10 mg: lichtgele, driehoekige, biconvexe, omhulde tablet.

Clomipramine HCl Sandoz tablet 25 mg: lichtgele, ronde, biconvexe, omhulde tablet.

Tablet met verlengde afgifte.

Clomipramine HCl sandoz retard tablet 75 mg: Roze, capsule-vormige, biconvexe, omhulde tablet met een breukstreep aan beide zijden. Op één zijde de inscriptie GD.

De tablet kan op de plaats van de breukstreep in gelijke doses worden verdeeld. De tablet mag niet op een andere plaatsen worden stukgemaakt.

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 een behandeling met Clomipramine HCl Sandoz gestart wordt, moet hypokaliëmie behandeld worden terwijl een ECG wordt aanbevolen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

De dosering en wijze van toediening moeten individueel worden aangepast aan het ziektebeeld van iedere patiënt. Men moet trachten met een zo laag mogelijke doses een optimaal effect te bereiken.

Nadat een respons is verkregen moet de onderhoudsbehandeling worden gehandhaafd bij een optimale dosis om relaps te voorkomen. De duur van de onderhoudsbehandeling en de noodzaak voor verdere behandeling dient periodiek te worden geëvalueerd.

Uit voorzorg voor een mogelijke QTc-verlenging en serotonerge toxiciteit, wordt het vasthouden aan de aanbevolen doseringen van Clomipramine HCl Sandoz geadviseerd en elke verhoging van de dosering dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd. Dit is met name van belang indien geneesmiddelen die het QT interval verlengen of andere serotonerge middelen gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Plotselinge stopzetting van de Clomipramine HCl Sandoz behandeling moet worden voorkomen vanwege mogelijke onttrekkingsverschijnselen. Daarom moet de dosering geleidelijk te worden verminderd na regelmatig gebruik gedurende een lange tijd en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd indien de Clomipramine HCl Sandoz behandeling is stopgezet.

Episoden van depressie bij volwassenen.

Men begint de therapie met 50 tot 75 mg (1 tablet van 25 mg twee- tot driemaal per dag of 1 tablet Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte (bij voorkeur in de avond)). Vervolgens verhoogt men in de loop van de eerste behandelingsweek de dagelijkse dosis trapsgewijs tot 100 à 150 mg (2 tot 3 maal per dag twee tabletten van 25 mg of tweemaal daags 1 tablet Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte). In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 250 mg per dag, verdeeld over 2 tot 3 giften. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering (meestal 50 tot 100 mg als 1 tot 2 maal per dag 2 tabletten van 25 mg of 1 tablet Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte) na 2-4 weken inzetten.

Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan nog geen respons optreedt binnen een verdere 2 tot 4 weken, 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 tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptoomvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

Clomipramine HCl Sandoz mag niet worden gebruikt voor deze indicatie door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Paniekstoornis al dan niet met agorafobie bij volwassenen

De aanvangsdosering is 25 mg per dag, in één tot twee weken te verhogen tot 75-100 mg per dag. 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, die vervolgens geleidelijk wordt verhoogd. De onderhoudsdosering is per individu verschillend en varieert tussen 25 en 200 mg per dag. Het is aan te bevelen de therapie niet binnen 6 maanden te staken en om na die periode de medicatie uit te doen sluipen.

Clomipramine HCl Sandoz mag niet worden gebruikt voor deze indicatie door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Obsessief-compulsieve stoornis bij volwassenen

Men begint de therapie met 50 tot 75 mg (1 tablet van 25 mg twee- tot driemaal per dag of 1 tablet Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte (bij voorkeur in de avond)). Vervolgens verhoogt men in de loop van de eerste behandelingsweek de dagelijkse dosis trapsgewijs tot 100 à 150 mg (2 tot 3 maal per dag twee tabletten van 25 mg of tweemaal daags 1 tablet Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte). In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 250 mg per dag, verdeeld over 2 tot 3 giften. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering ((meestal 50 tot 100 mg als 1 tot 2 maal per dag 2 tabletten van 25 mg of 1 tablet Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte) na 2-4 weken inzetten.

Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan nog geen respons optreedt binnen een verdere 2 tot 4 weken, 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 tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

Clomipramine HCl Sandoz mag worden gebruikt voor deze indicatie door kinderen en adolescenten ouder dan 5 jaar.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (65 jaar en ouder)

Ouderen zijn in het algemeen gevoeliger voor de anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten van Clomipramine HCl Sandoz vergeleken met patiënten uit de tussengelegen leeftijdsgroepen (zie rubrieken 4.8 en 5.2). Clomipramine HCl Sandoz dient

voorzichtig te worden gebruikt bij ouderen en doses dienen voorzichtig te worden opgehoogd. Begin de behandeling met 10 mg (1 tablet à 10 mg) per dag. Verhoog de dosis geleidelijk tot een optimale dosis van 30-50 mg (3 maal daags 1 tablet à 10 mg of 2 maal daags 1 tablet à 25 mg) per dag, die na ongeveer 10 dagen bereikt zou moeten worden.

Kinderen en adolescenten ouder dan 5 jaar

Clomipramine HCl Sandoz mag slechts worden gebruikt voor de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen (zie rubriek 4.2 Dosering)

Clomipramine HCl Sandoz dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten (5 jaar en ouder) en de dosis moet voorzichtig te worden verhoogd.

Behandeling van symptomen van obsessief-compulsieve stoornissen bij kinderen en adolescenten ouder dan 5 jaar.

Begin de behandeling met 1 tablet à 10 mg per dag. Verhoog de dagelijkse dosis geleidelijk in de loop van 10 dagen tot 20 mg (2 maal daags 1 tablet à 10 mg) bij 5- tot 7- jarigen, 20-50 mg (2 maal daags 1 tablet à 10 mg tot 2 maal daags 1 tablet à 25 mg) bij 8- tot 14-jarigen en 50 mg (2 maal daags 1 tablet à 25 mg) of meer bij patiënten boven de 14 jaar.

Er is geen ervaring met het gebruik van Clomipramine HCl Sandoz bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Episoden van depressie bij volwassenen.

Behandeling met clomipramine wordt niet aanbevolen in deze indicaties bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar oud (zie rubriek 4.2 Dosering).

Nierfunctiestoornissen

Clomipramine HCl Sandoz dient met zorg te worden toegediend bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Clomipramine HCl Sandoz dient met zorg te worden toegediend bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10 en 25, omhulde tabletten:

De tabletten mogen niet gedeeld worden. De patiënt moet de tablet zonder ze te kauwen met vloeistof doorslikken.

Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte:

De tablet kan op de plaats van de breukstreep in gelijke doses worden verdeeld. De tablet mag niet op andere plaatsen worden stukgemaakt. U dient de hele of halve tabletten zonder te kauwen met wat vloeistof door te slikken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of kruisovergevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de groep dibenzazepine-derivaten.
- Recent myocardinfarct.
- Congenitaal lang QT syndroom.
- Clomipramine HCl Sandoz 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 Sandoz 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 die het risico op QT-verlenging en torsade de pointes kunnen versterken, zoals de klasse I en III anti-aritmica, neuroleptica en andere tricyclische antidepressiva (zie rubriek 4.5).

Hypokaliëmie moet worden behandeld voordat de behandeling met clomipramine wordt gestart (zie rubrieken 4.2 en 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

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 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 Sandoz moet daarom 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz zo nodig worden hervat.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Clomipramine dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Onderzoeken naar depressie in deze leeftijdsgroep lieten geen gunstig effect zien voor de klasse van de tricyclische antidepressiva. Onderzoeken met andere antidepressiva hebben een risico op suïcidaliteit, zelfbeschadiging en vijandigheid laten zien dat gerelateerd was aan deze middelen. Het is niet mogelijk dit risico uit te sluiten bij clomipramine. Bovendien gaat clomipramine gepaard met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen. Ook ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens over groei, ontwikkeling en cognitieve en gedragsontwikkeling bij kinderen en jongvolwassenen (zie ook rubrieken 4.8 Bijwerkingen en 4.9 Overdosering).

Suicide/suïcidale gedachten

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (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 suïcide 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 suïcide 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 suïcide 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 placebo-gecontroleerde 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 oud.

Aanpassingen van het doseringsschema, waaronder het stopzetten van de medicatie, dient te worden overwogen bij patiënten die klinische achteruitgang, suïcidaliteit of andere psychiatrische symptomen ervaren, met name indien deze veranderingen ernstig, plotseling optreden of niet deel uit maken van eerdere symptomen bij de patiënt (zie Staken van de behandeling in rubriek 4.4).

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.

Akathisie / psychomotor rusteloosheid

Het gebruik van antidepressiva is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, gekenmerkt door een subjectieve onplezierige of verontrustende rusteloosheid en behoefte om te bewegen, vaak gepaard gaande met een onmogelijkheid om te zitten of stil te staan. De kans hierop treedt meestal op binnen de eerste twee weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan de verhoging van de dosis schadelijke gevolgen hebben.

Om het risico op overdosering te reduceren, dient Clomipramine HCl Sandoz in een zo beperkt mogelijke hoeveelheid overeenkomend met een juiste behandeling van de patiënt, aan de patiënt te worden meegegeven. moeten worden uitgeschreven met de laagst mogelijke hoeveelheid tabletten, overeenkomend met een goed patiënten management, ten einde het risico op een overdosering te voorkomen.

Ernstige lever- of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een leveraandoening wordt een periodieke controle van de leverenzymen en nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2). Speciale voorzichtigheid is vereist bij patiënten met ernstige leveraandoeningen

Bijniermergtumoren (bijvoorbeeld feochromocytoom, neuroblastoom). Clomipramine kan dan hypertensieve crises veroorzaken.

Anticholinerge effecten

Clomipramine HCl Sandoz dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in verband met anti cholinerge eigenschappen bij patiënten met een anamnese van:

- *Mictiestoornissen* (b.v. bij prostaathypertrofie) – urineretentie ten gevolge van de anticholinerge eigenschappen van clomipramine.
- *Hyperthyreoïdie* Bij patiënten met hyperthyreoïdie of ingeval van een gelijktijdige behandeling met schildklierpreparaten kan over het algemeen een verergering van cardiale bijwerkingen verwacht worden ten gevolge van de anticholinerge werking.
- *Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire 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. Regelmatige tandheelkundige controles zijn daarom raadzaam tijdens een langdurige behandeling.

Anesthesie

Voordat algemene of lokale anesthesie wordt toegepast, moet de anesthesist op de hoogte gebracht worden van het feit dat een patiënt clomipramine gebruikt (zie 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Bloedbeeld

Hoewel slechts in geïsoleerde gevallen veranderingen in het aantal witte bloedlichaampjes zijn gemeld, is een periodieke bloedbeeldcontrole en het volgen van symptomen zoals koorts en keelpijn noodzakelijk, in het bijzonder gedurende de eerste paar maanden van de behandeling en bij langdurige behandeling.

Obstipatie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chronische obstipatie. Tricyclische antidepressiva kunnen een paralytische ileus veroorzaken, in het bijzonder bij ouderen en bij 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 HCl Sandoz bij kinderen en jongvolwassenen betreffende groei, ontwikkeling en cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet beschikbaar.

Andere geneesmiddelen

MAO-remmers

Gelijktijdige behandeling met selectieve, reversibele MAO-A remmers, zoals moclobemide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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.

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 plasmaspiegels aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Staken van de behandeling

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

Lactose en sucrose

Clomipramine HCl Sandoz 10 en 25 mg tabletten bevatten lactose en sucrose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, fructose-intolerantie, verschillende lactasedeficiëntie, glucose/galactose malabsorptie syndroom of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen daarom dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Macroglycerolhydroxystearaat

Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75 bevat macroglycerolhydroxystearaat. Dit kan maagklachten en diarree veroorzaken.

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

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

Er zijn aanwijzingen dat Clomipramine HCl Sandoz al na 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 genomen als de reversibele MAO-remmer gegeven wordt na gebruik van Clomipramine HCl Sandoz.

Interacties waardoor gelijktijdig gebruik niet wordt aangeraden

Anti-aritmica, bètablokkers en calciumantagonisten

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

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-aritmica van de klasse IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, procaïnamide) of van klasse III (amiodaron, sotalol), bèta-receptorblokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege het versterkende effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie.

Klasse IA- en III-anti-aritmica kunnen een vertragende effect op de QT-tijd hebben (zie rubriek 4.4).

Diuretica

Diuretica kunnen hypokaliëmie veroorzaken hetgeen op haar beurt het risico op QT verlenging en torses de pointes doet toenemen.

Hypokaliëmie moet behandeld worden voordat de behandeling met clomipramine gestart wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.2).

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

SSRI's die remmers van het enzym CYP2D6 zijn, zoals fluoxetine, paroxetine of sertraline en remmers zijn van andere isoenzymen, waaronder CYP1A2 en CYP2C19 zoals fluvoxamine, kunnen ook de concentratie van clomipramine verhogen, met bijbehorende bijwerkingen. Steady-state serum concentraties van clomipramine namen met een factor 4 toe bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine (N-desmethylclomipramine verminderde met een factor 2) (zie

paragraaf Serotoninesyndroom in rubriek 4.4). Verder kan gelijktijdige toediening met SSRI's leiden tot een additief effect op het serotoninesysteem (zie 4.4).

Serotonerge middelen

Het serotoninesyndroom kan mogelijk optreden als clomipramine tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's, serotonine en SNaRI's, tricyclische antidepressiva of lithium (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Voor fluoxetine wordt een washout periode van twee tot drie weken aangeraden voor en na de 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 Sandoz leiden

Gelijktijdige toediening van CYP2D6 remmers kan een toename in concentratie van beide werkzame bestanddelen, tot 3-maal zo groot met een debrisoquine/sparteine extensieve metaboliseerder fenotype, waarbij deze wordt omgezet in een langzame metaboliseerder fenotype. Bij gelijktijdige toediening van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 remmers kan leiden tot een toename van clomipramine concentratie en een afname van N-desmethylclomipramine, wat niet noodzakelijkerwijs hoeft te leiden tot een verschil in het farmacologische effect.

Terbinafine

Gelijktijdige toediening van het antimycoticum terbinafine in orale toediening (een sterke remmer van het enzym CYP2D6), kan leiden tot sterk verhoogde blootstelling en accumulatie van clomipramine en haar N-desmethylclomipramine. Dit interactie-effect kan nog enkele weken of maanden aanhouden, gezien de lange halfwaardetijd van terbinafine. Daarom zijn dosisaanpassingen van clomipramine nodig bij gelijktijdige toediening met terbinafine. Er zijn geen interacties bekend na lokale toediening van terbinafine (zie rubriek 4.4).

Cimetidine

Gelijktijdige toediening met cimetidine, een remmer van diverse P450 enzymen waaronder CYP2D6 en CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva verhogen. De dosering van deze middelen moet daarom worden verlaagd.

Orale contraceptiva

Er is geen wisselwerking bekend bij chronisch oraal anticonceptivum (15 of 30 microgram ethinylestradiol dagelijks) gebruik en Clomipramine HCl Sandoz (25 mg dagelijks). Van estrogeen is niet bekend dat ze remmers zijn van het enzym CYP2D6, het belangrijkste enzym betrokken bij de clomipramine klaring. Bij hoge dosering van estrogeen (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 fenothiazinen, kan leiden tot verhoogde plasma concentraties van tricyclische antidepressiva, een lagere convulsie drempel en aanvallen. De combinatie met thioridazine kan leiden tot ernstige cardiale ritmestoornissen.

Methylfenidaat

Methylfenidaat kan de concentratie van tricyclische antidepressiva verhogen door een mogelijke remming van hun metabolisme en een dosis vermindering van de tricyclische antidepressiva kan nodig zijn.

Valproïnezuur

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur met clomipramine kan tot een remming van het enzym CYP2C en/of UGT enzymen leiden met verhoogde clomipramine serum concentraties van clomipramine en N-desmethyloclopramine tot gevolg.

Grapefruit en grapefruitsap

Het eten van grapefruit en grapefruitsap tijdens de behandeling met Clomipramine HCl Sandoz kan de plasmaspiegels van clomipramine verhogen.

Interacties die een verlaagde werking van clomipramine tot gevolg hebben

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 Sandoz 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 induceerders van het CYP1A2 enzym (waaronder nicotine) verlagen de plasma concentratie van tricyclische antidepressiva. Bij sigarettenrokers was de steady-state concentratie van clomipramine verlaagd met een factor 2 vergeleken met niet-rokers (geen verschil in N-desmethyloclopramine).

Sint Janskruid

Gelijktijdige toediening van Clomipramine HCl Sandoz met Sint Janskruid tijdens de behandeling, kan de plasma concentratie van clomipramine verlagen.

Interacties met een invloed op het andere geneesmiddel

Clomipramine is ook een *in vitro* ($K_i = 2.2 \text{ microM}$) en *in vivo* remmer van CYP2D6 activiteit (sparteïne oxidatie) en kan daarom verhoogde concentraties van gelijktijdig toegediende stoffen veroorzaken die voornamelijk worden geklaard door CYP2D6 in extensieve 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 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 bètablokkers (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 parasymphaticolytica. Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.

Sympathicomimetica

Clomipramine HCl Sandoz kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefrine (bijv. lokale anesthetica) (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia

Sommige tricyclische antidepressiva kunnen het anticoagulerende effect van coumarine geneesmiddelen, zoals warfarine, potentiëren, mogelijkterwils 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 geneesmiddelenklasse.

Levodopa

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uitgebreide ervaring met het gebruik van clomipramine tijdens de zwangerschap laat niet zien dat er een verhoogd risico bestaat op het ontstaan van ontwikkelingsstoornissen in het algemeen. Een epidemiologische studie liet een verband zien tussen een verhoogd risico op cardiovasculaire stoornissen, voornamelijk van relatief geringe aard (ventriculaire of atriale septum defecten), en het gebruik van clomipramine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Het mechanisme is onbekend. De gegevens laten zien dat het aantal kinderen met een cardiovasculair defect als gevolg van blootstelling van de moeder aan clomipramine is ongeveer 2/100, vergeleken met een verwachte incidentie van 1/100.

Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. De voorschrijvende arts dient te overwegen om alternatieve behandelingen in te zetten bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden.

Clomipramine HCl Sandoz dient slechts te worden gebruikt bij zwangere vrouwen indien het strikt geïndiceerd is. Plotseling stopzetting van de behandeling tijdens zwangerschap moet worden vermeden. (zie Staken van de behandeling in rubriek 4.4).

Indien er een duidelijke noodzaak is om de moeder te behandelen, kan een geleidelijke vermindering en uiteindelijke stopzetting van de behandeling tot het heroptreden van depressie bij de moeder. De farmacokinetiek van clomipramine verandert tijdens de zwangerschap, met name tijdens de tweede en derde trimester. Teneinde een adequate therapie te borgen dient men de serumconcentraties van de moeder te volgen. Na chronisch gebruik en na toediening tijdens de laatste weken kunnen neonatale onttrekkingsverschijnselen optreden (zoals ademhalingsproblemen, lethargie, colic, irriteerbaarheid, hypotonie of hypertonie en tremoren /spasmen/convulsies).

Borstvoeding

Tricyclische antidepressiva worden uitgescheiden in de moedermelk. De relatieve dosis bij kinderen is laag en serum concentraties in de baby is laag of niet-detecteerbaar. Ofschoon bijwerkingen bij de baby tot op heden niet zijn gerapporteerd, wordt toch aangeraden dat borstvoeding slechts wordt gegeven indien de verwachte voordelen voor de moeder belangrijker zijn dan de risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen op de reproductieve prestaties, waaronder vruchtbaarheid bij de man en vrouw, in ratten bij orale doses die tot 5 maal de maximale dosis bij de mens was.

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

Clomipramine heeft een matige invloed op de bekwaamheid om motorvoertuigen te besturen of machines te bedienen.

Clomipramine HCl Sandoz kan de volgende verschijnselen geven: visusstoornissen en andere aan het zenuwstelsel gerelateerde of psychische aandoeningen zoals slaperigheid, aandachtsstoornis, verwarring, desoriëntatie, verergering van depressie, delirium enz. (zie rubriek 4.8). Personen, die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurend 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 om bijwerkingen te onderscheiden van symptomen van de depressie zoals vermoeidheid, slaapproblemen, agitatie, angst, constipatie en een droge mond.

Bij het optreden van ernstige neurologische of psychiatrische reacties dient Clomipramine HCl Sandoz langzaam worden stopgezet.

Bijwerkingen in tabelvorm:

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 niet geschat worden uit de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentieklasse worden de bijwerkingen gegeven op volgorde van afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: systemische anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder hypotensie

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: syndroom van ongebruikelijke uitscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: gewichtstoename, toegenomen eetlust
Vaak: afgenomen eetlust

Psychische aandoeningen

Zeer vaak: rusteloosheid, libidostoornissen

Vaak: verwardheid, in samenhang met desoriëntatie en hallucinaties (vooral bij oudere patiënten en bij patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson), angsttoestanden, agitatie, slaapstoornissen, manie, hypomanie, agressie, geheugenstoornissen, depersonalisatie, nachtmerries, versterkte depressie, slapeloosheid, concentratiestoornissen, delirium
Zelden: activering van psychotische symptomen.

Niet bekend: suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag. 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).¹

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Duizeligheid, tremor, hoofdpijn, slaperigheid, myoclonus

Vaak: spraakstoornissen, paresthesie, hypertonie, dysgeusie.

Soms: convulsies (bij hoge doses), ataxie.

Zeer zelden: neuroleptisch malignant syndroom (NMS), afwijkende EEG.

Niet bekend: serotonine syndroom², extrapyramidale symptomen waaronder akathisie en tardieve dyskinesie.

Oogaandoeningen

Zeer vaak: wazig zien, accommodatiestoornissen

Vaak: mydriasis

Zelden: glaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: oorsuizen

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 (b.v. verbreding van het QRS-complex, verlengd QT-interval, PQ veranderingen, bundeltakblokkade, torsade de pointes bij hypokaliëmie), verminderde contractiliteit.

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie, opvliegers.

Soms: verhoogde bloeddruk.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: geeuwen

Zeer zelden: Allergische alveolitis (pneumonitis) al dan niet met eosinofilie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, constipatie, droge mond.

Vaak: braken, maagdarmsstelselaandoening, diarree.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoogde transaminasewaarden

Zeer zelden: hepatitis met of zonder icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: zweten

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

Zeer zelden: purpura, alopecia.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierzwakte

Niet bekend: rhabdomyolyse (als een complicatie van NMS).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: mictiestoornissen

Zelden: urine retentie.

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: hyperpyrexie, oedeem (lokaal of gegeneraliseerd),

Onderzoeken

Niet bekend: Verhoogde prolactine bloedspiegel.

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

1. Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld bij de behandeling met clomipramine of vlak na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4)
2. Het Serotonine Syndroom met symptomen zoals hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, toevallen, delirium en coma kan mogelijk optreden indien clomipramine gelijktijdig wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRIs, SNaRIs, tricyclische antidepressiva of lithium (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Onttrekkingssymptomen

De volgende symptomen treden vaak op bij plotselinge stopzetting of vermindering van de dosering: misselijkheid, braken, maagpijn, diarree, slapeloosheid, hoofdpijn, zenuwachtigheid en angst (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten

Epidemiologische onderzoeken, voornamelijk gedaan bij patiënten van 50 jaar en ouder, lieten een verhoogde kans op beenbreuken zien bij patiënten die SSRIs en tricyclische antidepressiva gebruikten. Het mechanisme dat tot dit risico leidde is onbekend.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Ouderen zijn met name gevoelig voor anticholinergica, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten. Hun mogelijkheid om geneesmiddelen te metaboliseren en elimineren kan gereduceerd zijn, waardoor er een risico bestaat op verhoogde plasma concentraties bij therapeutische doseringen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

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 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 Sandoz moeten zorgvuldig buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Er zijn zeldzame gevallen van farmacobezoar gemeld, die varieerden in ernst inclusief fatale uitkomsten. Deze gevallen zijn in verband gebracht met een overdosering clomipramine met verlengde afgifte. De farmacobezoar kan radio-opaak zijn waardoor de diagnose bevestigd kan worden met radiodiagnostische beeldvorming (röntgenfoto of CT-scan), maar negatieve radiologische bevindingen kunnen de diagnose niet uitsluiten. De vorming van farmacobezoar kan leiden tot een trage en continue afgifte en absorptie van clomipramine. Dit kan leiden tot complicaties waaronder sterfte gedurende een aantal uren na inname door overdosering en na een initiële behandeling met maagspoeling en actieve kool. Omdat maagspoeling niet effectief hoeft te zijn en de systemische spiegels in het bloed verder kan doen toenemen, moet het fysiek verwijderen van de farmacobezoar door endoscopie of chirurgie bij bepaalde patiënten worden overwogen. Omdat dit zelden voorkomt, zijn er onvoldoende klinische gegevens over wanneer deze behandeling het meest effectief is rekening houdend met de omvang en locatie van de farmacobezoar, symptomen bij de patiënt en conditie van de patiënt en clomipraminespiegels.

Tekenen en symptomen

In het algemeen treden de symptomen binnen 4 uur na inname op en zijn zij het hevigst na 24 uur. Door een vertraagde absorptie (anticholinergisch effect), lange halfwaardetijd en enterohepatische kringloop van het geneesmiddel kan de patiënt in gevaar zijn tot 4-6 dagen na inname.

De volgende tekenen en symptomen kunnen optreden:

Centraal zenuwstelsel: opwinding, rusteloosheid, hallucinaties, ataxie, dysarthrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma, hypo- of hyperreflexen, slaperigheid, stupor, musculaire rigiditeit en choreoathetose bewegingen. Bovendien kunnen symptomen van het Serotonine Syndroom (zoals 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 met het gevaar van TDP-aritmieën, 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, cyanose, hypoxie, hypo- of hyperthermie, braken, koorts en zweten kunnen ook voorkomen.

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

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum en behandeling is voornamelijk symptomatisch en ondersteunend. Bij iedereen waarbij een lichte tot ernstige overdosis van clomipramine wordt vermoed, speciaal bij kinderen, moet worden gehospitaliseerd en gedurende minstens 72 uur nauwlettend te worden gevolgd. Tijdens deze periode kunnen plotselinge ernstige hart effecten optreden.

In geval van een ernstige overdosis kan maagspoeling worden overwogen bij een alerte patiënt binnen 1 uur na opname. Snelle toediening van geactiveerde kool is geïndiceerd

indien de toediening geschied binnen 1 uur na opname. Vanwege het anticholinerge effect van het geneesmiddel, kan kool ook worden gegeven na deze periode (na enkele uren) ofschoon de effectiviteit ervan snel afneemt met de tijd.

NaHCO₃ toediening is werkzaam bij de behandeling van cardiale geleidingsvertragingen en dysritmieën.

Haemodialyse of peritoneale dialyse zijn niet werkzaam vanwege de lage plasma concentratie van clomipramine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: tricyclische antidepressiva.
ATC-code: N06A A04

Werkingsmechanisme

Clomipramine remt de heropname van noradrenaline en vooral van serotonine (5-HT) in de diverse neuronen.

Voorts heeft clomipramine α_1 -adrenolytische, anticholinerge, antihistamine en antiserotonerge (5-HT-receptor-blokkerende) eigenschappen.

Farmacodynamische werking

Clomipramine reageert op het depressie syndroom in zijn geheel, waaronder speciaal op typische kenmerken zoals psychomotor vertraging, depressieve stemming en angst. De klinische respons treedt in het algemeen na 2-3 weken op.

Clomipramine bezit ook een specifiek effect bij obsessies en dwangneurosen (obsessief-compulsieve stoornissen) naast haar antidepressieve werking.

Bij chronische pijn met of zonder somatische oorzaken werkt clomipramine vermoedelijk door het faciliteren van serotonine en noradrenaline neurotransmissie.

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 desmethylclomipramine, de actieve metaboliet.

Na eenmalig toediening van een 25 mg omhulde tablet en 75 mg retard tablet was de maximale plasma concentratie (C_{max}) van clomipramine 63.4 ± 12.7 ng/mL (T_{max} 4.8 ± 0.4 hr) en $32,6 \pm 8,1$ ng/mL (T_{max} $9,0 \pm 1,8$ uur).

Na de gewoonlijk voor de behandeling van depressie aanbevolen dosering van 75 mg, toegediend als driemaal per dag 25 mg clomipramine of eenmaal per dag 75 mg clomipramine retard-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 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 driemaal zo hoog en die van desmethylclomipramine twee tot driemaal zo hoog na Clomipramine HCl Sandoz retard 75 in vergelijking met Clomipramine HCl Sandoz 25.

De gereguleerde afgifte van clomipramine uit Clomipramine HCl Sandoz 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 HCl Sandoz retard 75 is de gemiddelde maximale plasmaspiegel (C_{max}) van clomipramine 50% van de maximale bloedspiegels bereikt na toediening van Clomipramine HCl Sandoz 25 mg driemaal per dag. Niettemin blijft de totale blootstelling gelijk. Na meerdere toedieningen van Clomipramine HCl Sandoz retard zijn bij steady-state de gemiddelde dalplasmaspiegels (C_{min}) en maximale plasmaspiegels (C_{max}) binnen de therapeutische breedte. De tabletten met gereguleerde afgifte zijn, in gelijke dosering, bio-equivalent 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 gehydroxyleerd tot 8-hydroxy-clomipramine en 8-hydroxy-N-desmethylclomipramine. Clomipramine wordt ook gehydroxyleerd aan de 2-positie en N-desmethylclomipramine kan verder worden gedemethyleerd waarbij didesmethylclomipramine ontstaat. De 2- en 8- hydroxy metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden als glucuronide in

de urine. Eliminatie van de werkzame bestanddelen clomipramine en N-desmethylclomipramine door de vorming van 2- en 8- hydroxy clomipramine wordt gecatalyseerd door CYP2D6.

Eliminatie

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

Ongeveer twee derde van een enkelvoudige dosis 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 belangrijke invloed op de farmacokinetiek van clomipramine. Een lichte vertraging in de absorptie kan worden waargenomen bij de gelijktijdige toediening van clomipramine en voedsel.

Dosis proportionaliteit

Het geneesmiddel volgt een dosis-proportionaliteit-farmacokinetiek in het doseringsbereik van 25 tot 150 mg.

Speciale patiëntengroepen

Invloed van leeftijd

Bij oudere patiënten heeft clomipramine een relatief lage klaring vergeleken met die bij jongere patiënten. Er is gerapporteerd dat een therapeutische steady-state werd bereikt bij lagere doses dan bij patiënten van middelbare leeftijd. Clomipramine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten.

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke rapporten beschikbaar die de farmacokinetiek van het geneesmiddel beschrijven bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Ofschoon het geneesmiddel was uitgescheiden als inactieve metabolieten in de urine en faeces, de accumulatie van inactieve metabolieten kan vervolgens leiden tot accumulatie van de oorspronkelijke stof en haar metaboliet. Bij lichte en ernstige nierfunctiestoornissen, wordt er aangeraden om de patiënt te volgen gedurende de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornissen

Clomipramine wordt sterk gemetaboliseerd in de lever door CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2, leverfunctiestoornissen zal een grote invloed op de farmacokinetiek hebben. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen moet clomipramine zeer zorgvuldig worden toegediend (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Etnische invloeden

Ofschoon de invloed van etnische oorsprong en ras op de farmacokinetiek van clomipramine niet uitgebreid is onderzocht, wordt het metabolisme van clomipramine beïnvloed door genetische

factoren die kunnen leiden tot matige en zeer sterke metabolisme van het geneesmiddel en haar metaboliet. Het metabolisme van clomipramine in de Caucasian populatie kan vermoedelijk niet worden geëxtrapoleerd naar Aziaten met name in Japanners en Chinezen, vanwege de aanzienlijke verschillen in metabolisme van clomipramine tussen deze twee etnische groepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. 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

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10, omhulde tablet en Clomipramine HCl Sandoz tablet 25, omhulde tablet:

Kern:

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Lactose monohydraat (E270)
Magnesiumstearaat (E572)
Maïszetmeel

Bovendien in kern van Clomipramine HCl 10 mg:

Hypromellose (E464)

Bovendien in kern van Clomipramine HCl 25 mg:

Glycerol (85%) (E422)
Stearinezuur
Talk (E553b)

Omhuiling:

Hypromellose (E464)
Copovidon
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
Microkristallijne cellulose (E460)
IJzeroxide, geel (E172)
Macrogol 8000
Povidon K30 (E1201)
Sucrose

Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tablet met verlengde afgifte 75 mg:

Kern:

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Calciumwaterstoffosfaat dihydraat (E341)
Calciumstearaat
Polyacrylaat dispersie 40%

Coating:

Hypromellose (E 464)
Macrogolglycerolhydroxystearaat
IJzeroxide, rood (E172)
Talk (E 553b)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10:
10, 14, 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking
50 tabletten in PVC/Aluminium blisterverpakking (EAV)

Clomipramine HCl Sandoz tablet 25:
10, 14, 20, 30, 40, 50, 60, 100 en 500 tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking
50 tabletten in PVC/Aluminium blisterverpakking (EAV)

Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75:
10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 en 500 tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.

Veluwezoom 22
Almere
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10, omhulde tabletten 10 mg: RVG 23924.
Clomipramine HCl Sandoz tablet 25, omhulde tabletten 25 mg: RVG 23925.
Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75, tabletten met verlengde afgifte 75 mg: RVG 24107.

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10 en 25
Datum van eerste goedkeuring: 31 mei 1999
Datum van laatste hernieuwing: 12 augustus 2006

Clomipramine HCl Sandoz retard tablet 75:
Datum van eerste goedkeuring: 1 mei 2000
Datum van laatste hernieuwing: 12 augustus 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 3, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3: 5 juni 2018.