

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10, omhulde tabletten
Clomipramine HCl Sandoz tablet 25, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10. Een tablet bevat 10 mg clomipramine hydrochloride.

Hulpstoffen: 32 mg lactose/omhulde tablet
28 mg sucrose/omhulde tablet

Clomipramine HCl Sandoz tablet 25. Een tablet bevat 25 mg clomipramine hydrochloride.

Hulpstoffen: 14 mg lactose/omhulde tablet
17 mg sucrose/omhulde tablet

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Clomipramine HCl 10 mg: lichtgele, driehoekige, biconvexe, omhulde tablet.
Clomipramine HCl 25 mg: lichtgele, ronde, biconvexe, omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Episoden van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.
Obsessief-compulsieve stoornis.
Paniekstoornis al dan niet met agorafobie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten mogen niet gedeeld worden.

Episoden van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.
Obsessief-compulsieve stoornis.

De dosering en wijze van toediening moeten individueel worden aangepast aan het ziektebeeld van iedere patiënt afzonderlijk. Men moet trachten met zo laag mogelijke doses een optimaal effect te bereiken en de dosering voorzichtig verhogen, vooral bij de behandeling van oudere patiënten en van vegetatief labiele depressieve adolescenten, die over het algemeen sterker op clomipramine reageren dan patiënten uit tussengelegen leeftijdsgroepen.

De patiënten moeten de tabletten zonder ze te kauwen met vloeistof doorslikken.

Men begint de therapie met 2 tot 3 maal daags 1 tablet à 25 mg. Vervolgens verhoogt men in de loop van de eerste behandelingsweek de dagelijkse dosis trapsgewijs tot 4 à 6 tabletten à 25 mg. In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 250 mg per dag. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering (2 tot 4 tabletten à 25 mg per dag) na 2-4 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan nog 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 tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomenvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

Paniekstoornis al dan niet met agorafobie

De aanvangsdosering is 10-25 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. Indien men bij het begin van de therapie deze combineert met een benzodiazepine, dient de benzodiazepinedosering geleidelijk te worden verlaagd terwijl de dosering van clomipramine hydrochloride wordt verhoogd tot het gewenste effect bereikt is.

Ouderen

Begin de behandeling met 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

(Obsessief-compulsieve stoornis; voor andere indicaties zijn de klinische gegevens nog te beperkt)

Begin de behandeling met 1 tablet à 10 mg per dag. Verhoog de dagelijkse dosis geleidelijk in de loop van 10 dagen:

- bij 5- tot 7- jarigen: tot 20 mg (2 maal daags 1 tablet à 10 mg);
- bij 8- tot 14-jarigen: 20-50 mg (2 maal daags 1 tablet à 10 mg tot 2 maal daags 1 tablet à 25 mg);
- bij patiënten boven de 14 jaar: 50 mg (2 maal daags 1 tablet à 25 mg) of meer.

Voordat een behandeling met clomipramine gestart wordt, moet hypokaliëmie behandeld worden en een ECG wordt aanbevolen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor clomipramine of voor één van de overige bestanddelen, of kruisovergevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de groep dibenzazepine-derivaten.

Recent myocardinfarct.

Clomipramine hydrochloride mag niet gebruikt worden in combinatie met, of binnen 14 dagen voor of na behandeling met een MAO-remmer (zie 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”). Gelijktijdige behandeling met selectieve, reversibele MAO-A-remmer, zoals moclobemide, is ook gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij:

Een lage convulsiedrempel

Van tricyclische antidepressiva is bekend dat zij de convulsiedrempel verlagen en Clomipramine hydrochloride 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 (bijv. benzodiazepines). Het lijkt erop dat het optreden van aanvallen dosisafhankelijk is. De aanbevolen totale dagelijkse dosis Clomipramine hydrochloride mag daarom niet overschreden worden.

Ernstige lever- of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een leveraandoening wordt een periodieke controle van de leverenzymen aanbevolen.

Mictiestoornissen (b.v. bij prostaathypertrofie) – urineretentie ten gevolge van de anticholinerge eigenschappen van clomipraminehydrochloride.

Hartaandoeningen, zoals cardiovasculaire insufficiëntie, atrioventriculair blok (graad I tot III), aritmieën, geleidingsstoornissen, verlenging van de geleidingstijd e.d. Men dient met name voorzichtig te zijn bij oudere patiënten.

De cardiovasculaire functie en ECG dienen te worden gevolgd bij alle patiënten bij wie het risico van QT-verlenging verhoogd is, zoals:

- overdosis
- bewijs voor een aangeboren lang QT-syndroom
- klinisch significante bradycardie
- verstoringen in de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- lever- en nierstoornissen
- het gebruik van medicijnen die de plasmaconcentratie van clomipramine kunnen verhogen (SSRI's), een kaliuretische werking hebben (diuretica), of het effect van clomipramine versterken, zoals anti-aritmica van klasse I en III, neuroleptica en andere tricyclische antidepressiva (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Lage bloeddruk

Voor het begin van de behandeling met Clomipramine hydrochloride is het aan te bevelen, de bloeddruk van de patiënt te controleren, omdat personen met posturale hypotensie of een labiele circulatie een bloeddrukdaling kunnen krijgen.

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
Voorzichtigheid is geboden.

Contactlenzen

Verminderde traanvochtproductie en accumulatie van slijmsecretie veroorzaakt door de anticholinerge eigenschappen van tricyclische antidepressiva kunnen beschadiging veroorzaken van het corneale epitheel bij patiënten die contactlenzen dragen.

Bijniermergtumoren (b.v. feochromocytoom, neuroblastoom).
Clomipramine hydrochloride kan dan hypertensieve crises veroorzaken.

Elektroshocktherapie

Een gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva en elektroshock mag uitsluitend onder zorgvuldige bewaking van de patiënt plaatsvinden.

Paniekstoornissen

Bij veel patiënten met paniekstoornissen treedt in het begin van de behandeling met Clomipramine hydrochloride een verergering van de klachten op. Dit paradoxale verschijnsel is het meest uitgesproken in de eerste paar dagen van de behandeling en verdwijnt in de regel binnen twee weken.

Cariës

Langurige behandeling met tricyclische antidepressiva kan tot een verhoogde frequentie van tandcariës leiden. Er dient regelmatig controle plaats te vinden.

Psychosen

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met 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 en oudere patiënten kunnen tricyclische antidepressiva vooral 's nachts farmacogene (delirante) psychosen veroorzaken; deze verdwijnen binnen enkele dagen na het staken van de behandeling met het geneesmiddel.

Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in een manische fase. In zulke gevallen kan het nodig zijn de behandeling te staken en geneesmiddelen toe te dienen ter behandeling van de manie. Nadat zulke episoden weer tot rust gekomen zijn, kan de therapie met een lage dosis Clomipramine hydrochloride zo nodig worden hervat.

Kinderen en adolescenten

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 4.8 Bijwerkingen en 4.9 Overdosering).

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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.

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.

In verband met kans op suïcide, vooral aan het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid van het antidepressivum aan de patiënt worden meegegeven. Het risico op suïcide is inherent aan een ernstige depressie. Er dient goed te worden overwogen de patiënt de behandeling te laten ondergaan in een psychiatrische kliniek. Aan het begin van de behandeling kan gelijktijdige toediening van benzodiazepines of neuroleptica noodzakelijk zijn.

Chirurgie

Voordat algemene of lokale anesthesie wordt toegepast, moet de anesthesist op de hoogte gebracht worden van het feit dat een patiënt clomipraminehydrochloride 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.

Staken van de behandeling

Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening o.a. misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen (zie 4.8 “Bijwerkingen”). Het abrupt afbreken van de behandeling moet derhalve worden vermeden.

Oudere patiënten

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

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.

MAO-remmers

Indien een patiënt overgezet wordt van een reversibele MAO-remmer op clomipramine hydrochloride, dienen de aanwijzingen in de SmPCtekst van de reversibele MAO-remmer opgevolgd te worden. Indien de patiënt overgezet wordt van clomipramine hydrochloride op een reversibele MAO-remmer, dient men rekening te houden met een wash-out periode. De wash-out periode is afhankelijk van de halfwaardetijd van de desbetreffende MAO-remmer in de desbetreffende patiëntenpopulatie (voor clomipramine hydrochloride wordt twee weken geadviseerd) (zie secties 4.3 en 4.5).

Clomipramine hydrochloride wordt niet aanbevolen in combinatie met alcohol, centraal werkende antihypertensiva en sympathicomimetica (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Clomipramine HCl Sandoz 10 en 25 mg tabletten bevatten lactose monohydraat. Deze tabletten zijn niet geschikt voor patiënten met zeldzame aangeboren galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose/galactose malabsorptie syndroom. Clomipramine HCl Sandoz 10 en 25 mg tabletten bevatten sucrose. De tabletten moeten niet toegediend worden aan patiënten met zeldzame aangeboren fructose-intolerantie, glucose/galactose malabsorptie syndroom of sucrase-isomaltase-insufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

MAO-remmers

Geef geen Clomipramine hydrochloride gedurende minstens 2 weken na staken van een behandeling met MAO-remmers (er is een risico op het optreden van ernstige symptomen zoals hypertensieve crisis, hyperpyrexie, myoclonus, aanvallen van geagiteerdheid, delirium en coma). Ook als na beëindiging van behandeling met Clomipramine hydrochloride een behandeling met een MAO-remmer volgt, kunnen deze verschijnselen optreden. In beide gevallen moet er begonnen worden met kleine doses Clomipramine hydrochloride of de MAO-remmer; daarna kan de dosis langzaam worden verhoogd, waarbij de effecten nauwkeurig moeten worden geobserveerd.

Er zijn aanwijzingen dat Clomipramine hydrochloride 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 MAO-A-remmer gegeven wordt na gebruik van Clomipramine hydrochloride.

Centraal werkende antihypertensiva

Clomipramine hydrochloride kan het bloeddrukverlagende effect van centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine, guanethidine, reserpine en alfa-methyldopa verminderen of opheffen. Patiënten die een gecombineerde behandeling voor hypertensie nodig hebben, moeten daarom antihypertensiva met een ander werkingstype krijgen, zoals diuretica of bètablokkers.

Sympathicomimetica

Clomipramine hydrochloride kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefrine (bijv. lokale anaesthetica).

Middelen met sedatieve werking

De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica, algemene anaesthetica en alcohol wordt versterkt, evenals de effecten van parasympatholytica. Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient mogelijk in voorkomende gevallen te worden aangepast.

Anticholinergica

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

Klasse I anti-aritmica, bètablokkers, calciumantagonisten

De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-aritmica van deze klasse of van klasse III (amiodaron, sotalol), bèta-receptorblokkerende sympatholytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege het versterkende effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I anti-aritmica en kaliumuitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serumkaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen te worden gehouden.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI)

Co-medicatie kan leiden tot additieve effecten op het serotoninesysteem. Fluoxetine en fluvoxamine kunnen tevens de Clomipramine plasmaconcentraties verhogen.

Het serotoninesyndroom kan optreden als clomipramine gelijktijdig gebruikt wordt met andere serotonerge stoffen.

Leverenzym inducerende middelen

Geneesmiddelen die het hepatische mono-oxygenase enzymstelsel activeren (bijv. barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, nicotine en orale anticonceptiva), kunnen het metabolisme van clomipramine versnellen en de plasmaconcentraties verlagen, wat leidt tot een verminderde werkzaamheid. De plasmaspiegels van fenytoïne en carbamazepine kunnen toenemen, met bijbehorende bijwerkingen. Het kan nodig zijn de doses van deze geneesmiddelen aan te passen.

Neuroleptica

Co-medicatie kan resulteren in verhoogde plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva, een verlaagde convulsiedrempel en aanvallen. Combinatie met thioridazine kan ernstige hartaritmieën veroorzaken.

Anticoagulantia

Tricyclische antidepressiva kunnen het anticoagulerende effect van coumarine geneesmiddelen versterken door hun remmende effect op het hepatische metabolisme. Zorgvuldige controle van de protrombineplasmaspiegels wordt daarom aanbevolen.

Cimetidine, methyfenidaat, oestrogenen

Deze geneesmiddelen verhogen de plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva. De dosering van deze middelen moet derhalve worden verlaagd.

Thyreomimetica

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

Levodopa

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

Diuretica

Diuretica kunnen hypokaliëmie veroorzaken; dit moet behandeld worden voordat de behandeling met clomipramine gestart wordt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geïsoleerde klinische meldingen gemaakt van een mogelijk verband tussen het gebruik van Clomipramine hydrochloride en ongewenste effecten op de foetus (ontwikkelingsstoornissen). Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Men dient daarom het gebruik van Clomipramine hydrochloride tijdens de zwangerschap zo mogelijk te vermijden, tenzij het verwachte therapeutische nut het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Neonaten waarvan de moeder tot de geboorte tricyclische antidepressiva had ingenomen, vertoonden in de eerste uren of dagen ontwenningsverschijnselen zoals ademhalingsstoornissen, lethargie, kolieken, verhoogde prikkelbaarheid, hypotensie of hypertensie, tremor en spasmen. Om deze ontwenningsverschijnselen te vermijden dient clomipramine hydrochloride zo mogelijk

enkele weken (ten minste 7 weken) vóór de berekende datum van de bevalling geleidelijk te worden gestaakt.

Clomipramine en metabolieten worden uitgescheiden in moedermelk (melk/plasma verhouding 0,8-1,2). Bij het beperkt aantal studies over het gebruik tijdens de lactatieperiode zijn geen bijwerkingen aangetoond bij zuigelingen. Toch is, vanwege de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen bij de zuigeling, voorzichtigheid geboden (laagst mogelijke dosis voor de moeder) bij het gebruik van clomipramine tijdens de lactatieperiode.

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

Clomipramine HCl Sandoz tablet 10 mg of 25 mg heeft een matige invloed op de bekwaamheid om motorvoertuigen te besturen of machines te bedienen. Bij gebruik van Clomipramine hydrochloride kunnen slaperigheid, visusstoornissen of psychische verschijnselen optreden. Personen die uit hoofde van hun functie goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun lichaam, moeten worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze nadelig beïnvloed kunnen worden. Patiënten moeten ook gewaarschuwd worden dat alcohol en andere geneesmiddelen de bijwerkingen kunnen versterken (zie 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

4.8 Bijwerkingen

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 en droge mond.

Wanneer er zich ernstige neurologische of psychiatrische reacties voordoen, moet het gebruik van clomipramine hydrochloride worden gestaakt.

Oudere patiënten zijn in het bijzonder gevoelig voor anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten. Hun vermogen om geneesmiddelen te metaboliseren en elimineren kan verminderd zijn, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties bij therapeutische doses.

In deze rubriek worden bijwerkingen als volgt geclassificeerd:

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 ($< 1/10.000$).

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie, purpura

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: systemische anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder hypotensie

Endocriene aandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: gewichtstoename, toegenomen eetlust

Psychische aandoeningen

Zeer vaak: rusteloosheid

Vaak: verwardheid, gepaard gaande met desoriëntatie en hallucinaties (vooral bij oudere patiënten en bij patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson), angsttoestanden, agitatie, slaapstoornissen, manie, hypomanie, agressiviteit, geheugenstoornissen, depersonalisatie, nachtmerries, versterkte depressie, concentratiestoornissen.

Zelden: activering van psychotische symptomen.

Niet bekend: suicidale ideevorming en suïcidaal gedrag. Er zijn gevallen van suicidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met clomipramine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: sufheid, voorbijgaande moeheid, duizeligheid, tremor, hoofdpijn, myoclonus

Vaak: delirium, spraakstoornissen, paresthesie, spierhypertonie, smaakstoornissen.

Soms: convulsies (bij hoge doses), ataxie.

Zeer zelden: EEG veranderingen.

Oogaandoeningen

Zeer vaak: zicht/accommodatiestoornissen

Vaak: mydriasis

Zelden: glaucoom

Oor- en evenwichtsorgaanaandoeningen

Vaak: oorsuizen

Hartaandoeningen

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

Soms: aritmieën, verhoogde bloeddruk.

Zeer zelden: prikkelgeleidingsstoornissen (b.v. verbreding van het QRS-complex, verlengd QT-interval, PQ vernaderingen, bundeltakblokkade, torsade de pointes bij hypokaliëmie), verminderde contractiliteit, achteruitgang van een bestaande hartinsufficiëntie.

Bloedvataandoeningen

Vaak: opvliegers.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: geeuwen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, constipatie, droge mond.
Vaak: braken, buikklachten, diarree, anorexie.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: hepatitis met of zonder icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: zweten

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: mictiestoornissen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: libido- en potentiestoornissen.

Vaak: galactorroe, vergroting van de borstklieren.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: hyperpyrexie, oedeem (lokaal of gegeneraliseerd), haaruitval.

Onderzoeken

Zelden: verhoogde transaminasewaarden.

Diversen

De volgende symptomen komen af en toe voor na abrupt staken of reduceren van de dosis: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, slaperigheid, hoofdpijn, nervositeit en angst.

Klasse - effecten

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

4.9 Overdosering

De tekenen en symptomen van een overdosering met clomipramine hydrochloride zijn vergelijkbaar met die bij andere tricyclische antidepressiva. Hartafwijkingen en neurologische stoornissen zijn de belangrijkste complicaties. Bij kinderen moet een accidentele inname van elke hoeveelheid als ernstig en potentieel fataal beschouwd worden. Alle vormen van Clomipramine hydrochloride moeten zorgvuldig buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Tekenen en symptomen

In het algemeen treden de symptomen binnen 4 uur na inname op en zijn zij het hevigst na 24 uur. Door de 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, dysartrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma, hypo-

of hyperreflexen, slaperigheid, stupor, musculaire rigiditeit en choreoathetotische bewegingen.

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, 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

In verband met de ernst van de intoxicatie is opname op een intensive care-afdeling noodzakelijk, in het bijzonder bij kinderen. Wanneer de patiënt niet bij bewustzijn is, moet de ademhaling gewaarborgd worden met een endotracheale beademingsbuis voordat met de maagspoeling begonnen wordt en laat men 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). Het wordt aanbevolen deze maatregelen voort te zetten tot 12 uur of zelfs nog langer na de overdosis, omdat het anticholinergische effect van het geneesmiddel de maaglediging kan vertragen. 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 mogen anti-aritmica worden toegepast. Aangezien fystigmine de kans op het optreden van convulsies verhoogt en ernstige bradycardie en asystole kan veroorzaken, wordt het gebruik hiervan ontraden. Bij convulsies kan diazepam worden toegediend. Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet zinvol gezien de lage plasmaconcentratie van Clomipramine hydrochloride (zeer groot verdelingsvolume).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Clomipramine hydrochloride is een geneesmiddel ter behandeling van depressies, alsmede van fobieën, obsessies en dwangneurosen (obsessief-compulsieve stoornissen) en paniekstoornissen. Dit middel kan worden aangewend ter behandeling van een episode van een depressie in engere zin. Aanwezigheid van vitale kenmerken zoals anhedonie, psychomotorische remming, doorslaapstoornissen (vroeg ontwaken) en gewichtsverlies vergroten de kans op een positieve respons. Verdere vitale kenmerken zijn: interesseverlies, suïcidale gedachten en stemmingsschommelingen gedurende de dag ('s avonds een betere stemming dan 's morgens).

Werkingsmechanisme

Clomipramine remt de heropname van noradrenaline en vooral van serotonine. Voorts heeft clomipramine een breed farmacologisch spectrum, met α_1 -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 tot ongeveer 50% gereduceerd door het first-pass metabolisme in de lever tot desmethylclomipramine, de actieve metaboliet. De biologische beschikbaarheid van clomipramine wordt niet significant beïnvloed door inname van voedsel. Wel kan het begin van de absorptie enigszins vertraagd zijn, en daardoor kan t_{max} iets toenemen.

Plasmaconcentraties

Bij dagelijkse orale toediening van constante doses van clomipramine hydrochloride vertonen de steady-state concentraties van clomipramine grote interindividuele variatie. Na een dagelijkse dosering van 75 mg - toegediend als driemaal daags 25 mg clomipramine hydrochloride - ontstaan steady-state concentraties die variëren van 20 tot 175 ng/ml. Dit spectrum weerspiegelt interindividuele verschillen in verdelingsvolume en plasmaklaring. De intra-individuele verschillen zijn veel lager dan de interindividuele verschillen. De steady-state concentraties van de actieve metaboliet desmethylclomipramine volgen hetzelfde patroon, maar zij zijn bij een dosering van 75 mg oraal toegediend Clomipramine hydrochloride per dag gemiddeld 40-85% hoger dan die van clomipramine.

Clomipramine ondergaat een first-pass effect. De absolute biologische beschikbaarheid van een orale dosis bedraagt 50% van een intraveneuze dosis, berekend uit de AUC's van onveranderd clomipramine.

Verdeling

Clomipramine is voor 97,6% gebonden aan plasma-eiwitten. Het schijnbaar verdelingsvolume is ongeveer 12 tot 17 l/kg lichaamsgewicht. De concentratie in de liquor cerebrospinalis bedraagt ongeveer 2% van de plasmaconcentratie. Clomipramine gaat over in de moedermelk in concentraties vergelijkbaar met de plasmaconcentratie.

Biotransformatie

De voornaamste biotransformatieweg van clomipramine is demethylatie tot de actieve metaboliet desmethylclomipramine. Tevens worden clomipramine en desmethylclomipramine gehydroxyleerd tot 8-hydroxy-clomipramine en 8-hydroxy-desmethylclomipramine, maar er is slechts weinig bekend over activiteit in vivo van deze stoffen. De hydroxylatie van clomipramine en desmethylclomipramine is afhankelijk van de genetische eigenschappen, vergelijkbaar met debrisoquine. Bij personen die debrisoquine slecht metaboliseren kan dit leiden tot hoge concentraties van desmethylclomipramine, hoewel de concentratie van clomipramine minder wordt beïnvloed.

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 tweederde van een enkelvoudige dosis clomipramine wordt uitgescheiden via de urine als wateroplosbare verbindingen en ongeveer eenderde 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.

Karakteristieken bij patiënten

Bij oudere patiënten worden, door een verminderde metabole klaring, bij ieder dosisniveau clomipramineplasmaconcentraties gevonden die hoger zijn dan bij jongere patiënten. Het effect van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van clomipramine is niet vastgesteld.

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

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

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)

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven op de markt gebracht te worden.

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.
Postbus 10332
1301 AH Almere

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

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 31 mei 1999

Datum van laatste hernieuwing: 12 augustus 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4 en 4.8: **9 april 2008**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: 3 augustus 2010