

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clomipramine HCl ratiopharm retard 75 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet met gereguleerde afgifte 75 mg clomipraminehydrochloride.
Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.
Roze, capsule-vormige, filmomhulde tabletten met een deelstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Behandeling van symptomen van obsessieve compulsieve stoornis:

De dosering moet individueel worden vastgesteld en worden aangepast aan het ziektebeeld. Men moet trachten, met zo laag mogelijke doses een optimaal effect te bereiken, vooral bij de behandeling van oudere patiënten en van jeugdige vegetatief labiele depressieve patiënten, die over het algemeen sterker op clomipramine reageren dan andere volwassenen. De deelbare tabletten met gereguleerde afgifte à 75 mg mogen alleen op de plaats van de breukgleuf in twee delen gedeeld worden. De patiënt moet hele of halve tabletten daarom zonder te kauwen met vloeistof doorslikken.

Men begint de therapie met 2 tot 3 maal daags 1 tablet à 25 mg met normale afgifte (met deze tablet niet mogelijk) of éénmaal daags (bij voorkeur 's avonds) 1 tablet met gereguleerde afgifte à 75 mg. Vervolgens verhoogt men in de loop van de eerste behandelingsweek de dagelijkse dosis trapsgewijs tot 100 – 150 mg (4 à 6 tabletten Clomipramine 25 mg tabletten met normale afgifte of 2 tabletten met gereguleerde afgifte à 75 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 (in de regel bij 50 tot 100 mg dag) in de loop van 2-4 weken inzetten.

Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 2-4 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin. Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering tenminste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij

de symptomen terugkeren. De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4-6 maanden volledig symptoombvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

Paniekstoornis al dan niet met agorafobie:

Aanvangsdosering 25 mg tablet met normale afgifte (niet mogelijk met deze tablet), in één tot twee weken te verhogen tot 75 - 100 mg. Tijdens de eerste twee weken van de behandeling kan soms verergering van de klachten optreden. Eventueel kan in dat geval de dosering verlaagd worden tot een dosis van 10 mg (niet mogelijk met deze tablet), welke vervolgens geleidelijk wordt verhoogd. De onderhoudsdosering is per individu verschillend en varieert tussen 25 en 200 mg. Het is aan te bevelen, de therapie niet binnen 6 maanden te staken en om na die periode de medicatie uit te doen sluipen. Indien men bij het begin van de therapie deze combineert met een benzodiazepinederivaat, dient het benzodiazepinederivaat geleidelijk te worden uitgesloten terwijl de dosering van clomipramine wordt verhoogd tot het gewenste effect bereikt is.

Geriatric:

Begin de behandeling met 1 tablet à 10 mg met normale afgifte (niet mogelijk met deze tablet) per dag. Laat de dosis geleidelijk stijgen tot een optimale dosis van 30 - 50 mg (3 maal daags 1 tablet à 10 mg met normale afgifte, een halve tablet met gereguleerde afgifte à 75 mg tot 2 maal daags 1 tablet à 25 mg met normale afgifte) per dag, die na ongeveer 10 dagen bereikt zou moeten worden.

Pediatrie:

Begin de behandeling met 1 tablet à 10 mg met normale afgifte per dag. Laat de dagelijkse dosis in de loop van 10 dagen stijgen tot 20 mg (2 maal daags 1 tablet à 10 mg met normale afgifte) bij 5- tot 7-jarigen, 20 tot 50 mg (2 maal daags 1 tablet à 10 mg met normale afgifte, een halve tablet met gereguleerde afgifte à 75 mg tot 2 maal daags 1 tablet à 25 mg met normale afgifte) bij 8- tot 14-jarigen, en 50 mg (2 maal daags 1 tablet à 25 mg met normale afgifte) of meer bij patiënten boven de 14 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor clomipramine of een van de bestanddelen, of kruisovergevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de groep dibenzazepine-derivaten;
- Myocardinfarct.

clomipramine mag niet gebruikt worden in combinatie met, of binnen 14 dagen voor of na behandeling met een MAO-remmer (zie "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"). Gelijktijdige behandeling met selectieve, reversibele MAO-A remmers, zoals moclobemide, is ook gecontraïndiceerd (zie rubriek Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suicide/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 HCl ratiopharm 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.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij:

Een lage convulsie-drempel

Van tricyclische antidepressiva is bekend dat zij de convulsiedrempel verlagen en clomipramine moet daardoor met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met epilepsie en andere predisponerende factoren, zoals hersenbeschadiging van verschillende etiologie, gelijktijdig gebruik van neuroleptica, onttrekking van alcohol of geneesmiddelen met anticonvulsieve eigenschappen (bijv. benzodiazepines). Het lijkt erop dat het vóórkomen van aanvallen dosisafhankelijk is. De aanbevolen totale dagelijkse dosis clomipramine 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).

Hartaandoeningen, zoals cardiovasculaire insufficiëntie, atrioventriculair block (graad I tot III), aritmieën, geleidingsstoornissen en angina pectoris (in verband met inductie van aritmieën), 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 in alle genoemde gevallen.

Lage bloeddruk

Vóór het begin van de behandeling is het aan te bevelen, 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.

Hyperthyreoïdie

Bij patiënten met hyperthyreoïdie of ingeval van een gelijktijdige behandeling met thyreoïde preparaten kan over het algemeen een verergering van cardiale bijwerkingen verwacht worden tengevolge van de anticholinerge werking.

Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

Contactlenzen

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

Bijniermergtumoren (b.v. feochromocytoom, neuroblastoom). Clomipramine 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 een verergering van de klachten op. Dit paradoxale verschijnsel verdwijnt in de regel binnen twee weken bij voortgezette behandeling.

Cariës

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

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 en oudere 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 zo nodig worden hervat.

Suicidegevaar

In verband met kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid van het antidepressivum aan de patiënt worden meegegeven

Chirurgie

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

Bloedbeeld

Hoewel slechts in geïsoleerde gevallen veranderingen in het aantal witte bloedlichaampjes zijn gezien, is een periodieke bloedbeeldcontrole en het volgen van symptomen zoals keelpijn, koorts en symptomen van influenza 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 teweeg brengen (zie "Bijwerkingen"). Het abrupt afbreken van de behandeling moet derhalve worden voorkómen.

Leeftijd

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 oudere en bedlegerige patiënten.

MAO-remmers

Indien de patiënt overgezet wordt van een reversibele MAO-remmer op clomipramine dienen de aanwijzingen in de I B-tekst van de reversibele MAO-remmer gevolgd te worden. Indien de patiënt overgezet wordt van clomipramine op een reversibele MAO-remmer dient enige tijd gewacht te worden. Deze tijd is afhankelijk van de halfwaardetijd van het produkt in de desbetreffende patiëntenpopulatie (voor clomipramine wordt twee weken geadviseerd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

MAO-remmers

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

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.

Centraal werkende antihypertensiva

Omdat tricyclische antidepressiva het bloeddrukverlagende effect van centraal werkende antihypertensiva, zoals clonidine, guanethidine, reserpine en methyldopa kunnen verminderen of opheffen, moeten ingeval van een gecombineerde behandeling antihypertensiva met een ander werkingstype gekozen worden, zoals diuretica of β -blokkers.

Sympathicomimetica

clomipramine kan de cardiovasculaire effecten potentiëren van adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefedrine (bijv. lokale anestetica).

Middelen met sedatieve werking

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

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-arrhythmica, β -blokkers, calciumantagonisten

De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I-anti-arrhythmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-arrhythmica van deze klasse, β -receptorblokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I-anti-arrhythmica en gelijktijdig 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 serotonine-heropname-remmers

Co-medicatie kan leiden tot additieve effecten op het serotonine-systeem.

Leverenzyminducerende middelen

Geneesmiddelen die het hepatische mono-oxygenase-enzymstelsel activeren (bijv. barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, nicotine en orale anticonceptiva) kunnen het metabolisme versnellen en de plasmaconcentraties van clomipramine verlagen, hetgeen resulteert in een verminderde effectiviteit. De plasmaspiegels van fenytoïne en carbamazepine kunnen worden verhoogd, met bijbehorende bijwerkingen. Het kan nodig zijn dat de doses van deze geneesmiddelen aangepast moeten worden.

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 potentiëren door hun remmende effect op het hepatische metabolisme. Zorgvuldige controle van de prothrombineplasmaconcentraties wordt daarom aanbevolen.

Cimetidine, methylfenidaat, 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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Uit waarnemingen bij de mens zijn aanwijzingen verkregen, dat deze stof schadelijk kan zijn voor de ongeboren vrucht (ontwikkelingsstoornissen). Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Men dient het gebruik van clomipramine tijdens de zwangerschap zo mogelijk te vermijden, en het alleen in overweging te nemen, indien het verwachte

therapeutische nut het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Neonati, waarvan de moeders tot hun geboorte tricyclische antidepressiva hadden ingenomen, vertoonden in de eerste uren of dagen symptomen als ademhalingsstoornissen, lethargie, kolieken, verhoogde prikkelbaarheid, hypotensie of hypertensie, tremor of spasmen. Om deze onthoudingssymptomen te vermijden dient een eventuele behandeling tijdens de zwangerschap zo mogelijk enkele weken vóór de berekende datum van de bevalling geleidelijk te worden gestaakt. Clomipramine gaat over in de moedermelk. Er zijn onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid hiervan te beoordelen en borstvoeding moet worden ontraden.

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

clomipramine kan slaperigheid, visusstoornissen of psychische verschijnselen geven. 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 in deze nadelig beïnvloed kunnen worden. Patiënten moeten ook gewaarschuwd worden voor het gebruik van alcohol en andere geneesmiddelen welke de bijwerkingen kunnen versterken (zie "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 van een symptoom van de depressie zoals vermoeidheid, slaapstoornissen, agitatie, angst, constipatie of droge mond te onderscheiden.

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

Oudere patiënten in het bijzonder zijn 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.

Anticholinerge effecten:

Frequent:	Droge mond, zweten obstipatie, visus-/accommodatiestoornissen, mictiestoornissen;
Af en toe:	Flush, mydriasis;
Zelden:	Glaucoom.

Centraal zenuwstelsel

Psychische effecten:

Frequent:	Slaperigheid, voorbijgaande vermoeidheid, onrustgevoelens, grotere eetlust;
Af en toe:	Verwardheid, gepaard gaande met desoriëntatie en hallucinaties (vooral bij geriatrische patiënten en bij patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson), angsttoestanden, agitatie, slaapstoornissen, manie, hypomanie, agressiviteit, geheugenstoornissen, gapen, depersonalisatie, nachtmerries, versterkte depressie, concentratiestoornissen;
Zelden:	Activering van psychotische symptomen.
Niet bekend;	Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Neurologische effecten:

Frequent:	Duizeligheid, tremor, hoofdpijn, myoclonus;
Af en toe:	Delirium, spraakstoornissen, paresthesie, spierhypertonie;

IB1: Clomipramine HCl ratiopharm retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

Zelden: Convulsies (bij hoge doses), ataxie.
Geïsoleerde gevallen: EEG veranderingen, hyperpyrexie.

Cardiovasculair systeem:

Af en toe: Orthostatische hypotensie, sinustachycardie en klinische irrelevante ECG-veranderingen bij patiënten met een normale cardiale status (bijvoorbeeld T- en ST-veranderingen), palpitaties;

Zelden: Aritmieën, verhoogde bloeddruk;
Geïsoleerde gevallen: Prikkelgeleidingsstoornissen (b.v. uitbreiding van het QRS-complex, PQ-veranderingen, bundeltakblock), verminderde contractiliteit.

Maagdarmkanaal:

Frequent: Misselijkheid;
Af en toe: Braken, buikklachten, diarree, anorexie;
Zelden: Verhoogde transaminasewaarden;
Geïsoleerde gevallen: Hepatitis met of zonder icterus.

Huid:

Af en toe: Allergische huidreacties (exantheem, urticaria) fotosensibiliteit, pruritus;
Geïsoleerde gevallen: Oedemen (lokale of gegeneraliseerde), haaruitval.

Endocrien systeem en metabolisme:

Frequent: Gewichtstoename, libido- en potentiëstoornissen;
Af en toe: Galactorroe, vergroting van de borstklieren;
Geïsoleerde gevallen: "inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome".

Overgevoeligheidsreacties:

Geïsoleerde gevallen: Allergische alveolitis (pneumonitis) met of zonder eosinofilie, systemische anafylactische/anafylactoïde reacties inclusief hypotensie.

Bloed:

Geïsoleerde gevallen: Leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie en purpura.

Zintuigen:

Af en toe: Smaakstoornissen, tinnitus.

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.

Diversen:

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

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).

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 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 zij zijn het hevigst na 24 uur. Door een vertraagde absorptie (anticholinergische effect), lange halfwaardetijd en door de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel, kan de patiënt in gevaar zijn tot 4-6 dagen. De volgende tekenen en symptomen kunnen optreden:

Centraal zenuwstelsel: Opwinding, rusteloosheid, hallucinaties, ataxie, dysartrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma, hypo- of hyperreflexie, slaperigheid, stupor, musculaire rigiditeit en choreoathetotische bewegingen.

Cardiovasculair systeem: Hypotensie, tachycardie, hartfalen; in zeer zeldzame gevallen hartstilstand. Daarnaast kunnen ernstige cardiale symptomen optreden, zoals supraventriculaire of ventriculaire ritmestoornissen, geleidingsstoornissen en afname van de contractiliteit met als mogelijk gevolg cardiogene shock. Anticholinerge effecten (mydriasis, droge warme huid, droge slijmvliezen, verminderde darmperistaltiek, oligurie of anurie), ademhalingsdepressie, hypoxie, hypo- of hyperthermie, braken, koorts en zweten kunnen ook voorkomen. De klachten zijn gewoonlijk maximaal na 24 uur verdwenen, maar zij kunnen 4-6 dagen blijven bestaan, vooral wanneer de absorptie is vertraagd door een verminderde darmperistaltiek.

Behandeling

In verband met de ernst van de intoxicatie is opname noodzakelijk op een intensive care-afdeling, in het bijzonder bij kinderen. Wanneer de patiënt niet bij bewustzijn is moet de ademhaling gewaarborgd worden met een endotracheale beademingsbuis voordat er met de maagspoeling aangevangen 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). Door het anticholinergische effect van het geneesmiddel wordt de maaglediging vertraagd waardoor maagspoelen ook langer dan 12 uur na inname nog zinvol kan zijn. In verband met de entero-enterale kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald.

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

Toediening van lidocaïne of propranolol bij ectopische ritmestoornissen kan gevaarlijk zijn, aangezien bij latere progressie van de intoxicatie een derdegraads AV-block kan ontstaan. De patiënt kan dan overlijden ten gevolge van onderdrukking van ectopische foci. Alleen bij zeer ernstige ritmestoornissen kunnen anti-arrhythmica 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, aangezien de tricyclische antidepressiva o.a. een zeer groot verdelingsvolume hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Algemene eigenschappen

clomipramine is een medicament ter behandeling van depressies, alsmede van fobieën, obsessies en dwangneurosen (obsessive-compulsive disorders) 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. Overige vitale kenmerken zijn: interesseverlies, suïcidale gedachten en dagschommeling ('s avonds een betere stemming dan 's morgens).

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme:

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clomipramine wordt geheel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De systemische biologische beschikbaarheid van het onveranderde clomipramine wordt met 50% gereduceerd door het first-pass-metabolisme in de lever veroorzaakt door desmethylclomipramine. 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. De tabletten en de tabletten met gereguleerde afgifte zijn bio-equivalent met betrekking tot de geabsorbeerde hoeveelheid.

Plasmaconcentraties

Bij dagelijkse orale toediening van constante doses van clomipramine vertonen de bij patiënten gemeten steady-state-concentraties van clomipramine (CP) grote schommelingen. Na de gewoonlijk voor de behandeling van depressies aanbevolen dosering van 75 mg - toegediend als driemaal daags 25 mg clomipramine tablet met normale afgifte of éénmaal daags 75 mg clomipramine tablet met gereguleerde afgifte - 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 (DMC) volgen hetzelfde patroon, maar zij zijn bij een dosering van 75 mg oraal toegediend clomipramine per dag gemiddeld 40-85% hoger dan die van clomipramine (CP).

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. Na enkelvoudige toediening van clomipramine 75 mg als tablet met gereguleerde afgifte zijn de gemiddelde maximale bloedspiegels van clomipramine 50% hoger en die van desmethylclomipramine iets minder dan 2 maal zo hoog als na toediening van Clomipramine 25 mg tablet met normale afgifte. Na toediening van clomipramine 75 mg met gereguleerde afgifte worden de maximale plasmaspiegels na ca. 5-6 uur bereikt. In de periode tussen 24 en 168 uur na toediening zijn de bloedspiegels van clomipramine drie maal zo hoog en die van desmethylclomipramine twee tot drie maal zo hoog na clomipramine 75 mg tablet met gereguleerde afgifte in vergelijking met clomipramine 25 mg met normale afgifte.

Verdeling

Clomipramine is voor 97,6% gebonden een plasma-eiwitten. Het schijnbaar verdelingsvolume is 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 plasma-concentratie.

Biotransformatie

De voornaamste biotransformatieweg van clomipramine is demethylatie tot desmethylclomipramine. Tevens worden clomipramine en desmethylclomipramine gehydroxyleerd tot 8-hydroxy-clomipramine en 8-hydroxy-desmethylclomipramine, maar er is echter 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, terwijl 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). Desmethylclomipramine heeft een halfwaardetijd van gemiddeld 36 uur. Ongeveer twee-derde van een enkelvoudige dosis van clomipramine wordt uitgescheiden via de urine in wateroplosbare verbindingen en ongeveer een-derde wordt via de faeces 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, onafhankelijk van de dosis, door een gereduceerde metabole klaring 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

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat (E 341), polyacrylaatdispersie, colloïdaal siliciumdioxide (E 551), calciumstearaat (E 470a), hypromellose (E 464), ijzeroxide (E 172), titaandioxide (E 171), polyoxyl-ricinusolie (gehydrogeneerd).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de goed gesloten originele verpakking.

Buiten bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten verpakt in PVC/Al blister, in doosje met bijsluiter verpakt per: 20, 28, 30, 42, 50 of 100 tabletten.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

De tabletten met gereguleerde afgifte moeten heel doorgeslikt worden. De deelbare tabletten kunnen gehalveerd worden, zodat de dosis individueel aangepast kan worden. Deze halve tabletten mogen echter niet gekauwd worden.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland

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

In het register ingeschreven onder:
RVG 34996

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

13 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4 en 4.8: **2 april 2008**
Laatste gedeeltelijke herziening betreft: rubriek 4.8: **19 juli 2010**