

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 1 van 20

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anafranil 10 mg omhulde tabletten  
 Anafranil 25 mg omhulde tabletten  
 Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte  
 Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

**Anafranil 10 mg omhulde tabletten:** elke tablet bevat 10 mg clomipraminehydrochloride.  
**Anafranil 25 mg omhulde tabletten:** elke tablet bevat 25 mg clomipraminehydrochloride.  
**Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte:** elke tablet bevat 75 mg clomipraminehydrochloride.  
**Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie:** twee ml oplossing voor injectie bevatten 25 mg clomipraminehydrochloride.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Anafranil 10 mg omhulde tabletten bevat 12 mg lactose en ongeveer 28,23 mg sucrose per omhulde tablet.  
 Anafranil 25 mg omhulde tabletten bevat 15 mg lactose en ongeveer 16,50 mg sucrose per omhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.  
 Tabletten met verlengde afgifte (Divitabs).  
 Oplossing voor injectie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Anafranil is geschikt voor volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 10 jaar.

#### ***Volwassenen***

Behandeling van depressieve toestanden van diverse etiologie waarbij een medicamenteuze therapie aangewezen is.  
 Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornissen.

#### ***Kinderen (ouder dan 10 jaar) en adolescenten***

Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornissen als tweedelijns behandeling na het falen van cognitieve gedragstherapie (CGT), SSRI's of combinatie van SSRI/CGT.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 2 van 20

Aangezien er onvoldoende bewijzen zijn op het vlak van veiligheid en doeltreffendheid van Anafranil in de behandeling van depressieve toestanden van diverse etiologie en symptomatologie bij kinderen en adolescenten, is het gebruik van Anafranil voor deze indicatie bij kinderen en adolescenten (0-17 jaar) niet aangewezen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### *Voorafgaandelijke bemerkingen*

Hypokaliëmie moet behandeld worden alvorens een behandeling met Anafranil te starten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De dosering en de wijze van toediening moeten individueel vastgesteld worden en aangepast aan het ziektebeeld. Bij bejaarden en kinderen zullen lagere dosissen toegediend worden.

### **Patiënten met een nierfunctiestoornis**

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Anafranil aan patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

### **Patiënten met een leverfunctiestoornis**

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Anafranil aan patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

In principe moet men trachten een optimaal effect te bereiken met zo laag mogelijke dosissen en met een progressieve verhoging van de dosering. Na dat een respons werd verkregen, dient een onderhoudsbehandeling te worden voortgezet met de optimale dosis om terugval te voorkomen. Bij patiënten met een historie van terugkerende depressies is een langere onderhoudsbehandeling nodig. De duur van de onderhoudsbehandeling en de noodzaak van voortzetting van de behandeling moet periodiek opnieuw worden beoordeeld.

Als voorzorg tegen een mogelijke QTc verlenging en serotonerge toxiciteit is het raadzaam de aanbevolen dosissen Anafranil niet te overschrijden. Bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT interval verlengen of andere stoffen met serotonerge werking dient een eventuele dosisverhoging met omzichtigheid te gebeuren (zie rubrieken 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Tijdens een behandeling met Anafranil moeten alle patiënten van dichtbij geobserveerd worden, rekening houdend met de doeltreffendheid en de tolerantie van de behandeling.

Het eigenlijk antidepressief effect treedt bij orale toediening pas op na 2 tot 3 weken, terwijl het sedatief effect zich meestal reeds vroeger manifesteert.

Abrupte stopzetting van behandeling met Anafranil dient te worden vermeden vanwege mogelijke onthoudingsverschijnselen. Daarom moet de dosering na langdurig regelmatig gebruik geleidelijk worden afgebouwd en moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd bij stopzetting van behandeling met Anafranil.

De omhulde tabletten en tabletten met verlengde afgifte kunnen door elkaar worden gebruikt in equivalente dosis.

De tabletten met verlengde afgifte niet gebruiken bij kinderen en adolescenten.

## **Dosering**

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 3 van 20

## ***I. Behandeling van depressie***

### ***A. Oraal gebruik***

De behandeling starten met 10 mg per dag en gradueel opbouwen naar 30 tot 150 mg per dag indien noodzakelijk (bij voorkeur 's avonds). De dagdosis geleidelijk opdrijven, bijvoorbeeld met 25 mg om de 2 - 3 dagen (in functie van de tolerantie), tot 100 - 150 mg (10 – 15 omhulde tabletten Anafranil van 10 mg of 4 - 6 omhulde tabletten Anafranil van 25 mg of 2 tabletten Anafranil Retard Divitabs). In ernstige gevallen mag deze dosering verhoogd worden tot een maximum van 250 mg per dag. Na duidelijke verbetering moet gezocht worden naar een onderhoudsdosis, die gemiddeld 50 - 100 mg per dag (5 – 10 omhulde tabletten van 10 mg of 2 - 4 omhulde tabletten van 25 mg of 1 tablet Anafranil Retard Divitabs) bedraagt.

### ***B. Intraveneus gebruik***

Intraveneuze toediening van Anafranil zal alleen overwogen worden bij patiënten waar perorale toediening volledig onmogelijk is.

Als aanvangsdosis 2 - 3 ampullen (50 - 75 mg) intraveneus, éénmaal per dag.

### ***Bejaarde patiënten (65 jaar en ouder)***

Bejaarde patiënten reageren over het algemeen sterker op Anafranil dan patiënten van middelbare leeftijd. Anafranil moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij bejaarde patiënten en de dosis moet voorzichtig verhoogd worden. De behandeling starten met 1 omhulde tablet Anafranil van 10 mg per dag. De dosis geleidelijk verhogen tot een optimale dosis van 30 - 50 mg per dag bereikt wordt na ongeveer 10 dagen (3 maal per dag 1 omhulde tablet van 10 mg tot 2 maal per dag 1 omhulde tablet van 25 mg). Deze dosis moet men behouden tot het einde der behandeling.

## ***II. Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornissen***

### **Oraal gebruik.**

#### ***A. Volwassenen***

De behandeling wordt gestart met een dagdosis van 1 omhulde tablet Anafranil van 10 mg. Deze dagdosis wordt over het verloop van 1 week stapsgewijze verhoogd tot 75 mg (1 omhulde tablet van 25 mg driemaal per dag). De dagdosis kan daarna nog verder verhoogd worden, tot een maximum van 250 mg. Soms komt de therapeutische uitwerking slechts ten volle tot uiting 4 weken of langer na het starten van de behandeling. De uiteindelijke onderhoudsdosis moet individueel bepaald worden. Zij dient zo laag mogelijk te zijn.

#### ***B. Pediatriche patiënten: Kinderen (ouder dan 10 jaar) en adolescenten***

Adolescenten reageren over het algemeen sterker op Anafranil dan patiënten van middelbare leeftijd.

Anafranil moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij adolescenten en de dosis moet voorzichtig verhoogd worden.

De startdosis bedraagt, zoals bij volwassenen, 1 omhulde tablet Anafranil van 10 mg per dag.

Deze dagdosis wordt progressief opgevoerd (verdeeld over meerdere innamen) verspreid over twee weken, al naargelang de tolerantie, tot een maximum van 3 mg/kg lichaamsgewicht of 100 mg per dag, waarbij de laagste dosis voorrang krijgt. Indien nodig kan deze dosis de daaropvolgende weken verder progressief worden opgevoerd tot een maximum van 3 mg/kg lichaamsgewicht of 200 mg per dag, waarbij de laagste dosis voorrang krijgt. Zoals bij de volwassene, moet de uiteindelijke onderhoudsdosis individueel worden aangepast en zo laag mogelijk worden gehouden; zij wordt toegediend vóór de nachtrust, om het sederingseffect overdag te beperken.

## **Wijze van toediening**

### **Oraal gebruik**

Anafranil omhulde tabletten moeten intact doorgeslikt worden.

Anafranil Retard Divitabs moeten eveneens doorgeslikt worden zonder kauwen, doch mogen vooraf in twee helften worden verdeeld, waardoor de dosering individueel kan worden aangepast (zie rubriek 6

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 4 van 20

Farmaceutische gegevens). Ze zijn deelbaar in twee gelijke helften, wat het mogelijk maakt de dosering aan de individuele behoefte van de patiënt aan te passen.

Anafranil kan worden toegediend met of zonder voedsel.

De retardvorm van Anafranil (Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte) komt niet in aanmerking voor de behandeling van obsessieve-compulsieve stoornissen.

#### Intraveneus gebruik

Ampullen moeten worden verdund in 250 - 500 ml isotone zoutoplossing of 5% glucoseoplossing en intraveneus worden toegediend gedurende een periode van 1,5 - 3 uur.

Na infusie moeten alle patiënten, ook ambulante patiënten, zorgvuldig worden gecontroleerd. Tijdens infusie moeten de patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden op bijwerkingen. Er moet vooral worden gelet op de bloeddruk, aangezien er posturale hypotensie kan optreden. Zodra een duidelijke verbetering wordt waargenomen, moet de infusie nog eens 3-5 dagen worden toegediend. Om de respons te handhaven moet de medicatie vervolgens oraal worden voortgezet; 2 tabletten van 25 mg komen doorgaans overeen met 1 ampul van 25 mg.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of kruisovergevoeligheid voor tricyclische antidepressiva van de groep der dibenzazepinederivaten.

Anafranil mag niet toegediend worden in combinatie met mono-amino-oxidase inhibitoren (MAO-inhibitor), of binnen de 14 dagen voor of na een behandeling, met een MAO-inhibitor (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Eveneens is een combinatie met een behandeling met selectieve, reversiebele MAO-A-inhibitoren, zoals moclobemide, tegenaangewezen.

Recent myocardinfarct.

Congenitaal verlengd QT syndroom.

Glaucoom.

Prostaathypertrofie.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### ***Anafylactische shock***

De intraveneuze infusie van Anafranil vergt voorzichtigheid omdat zeer zeldzame gevallen werden gemeld van anafylactische shock.

##### ***Risico op zelfmoord***

Het risico op zelfmoord is inherent verbonden aan een ernstige depressie en kan blijven bestaan tot er een significante remissie plaatsvindt. Patiënten met depressieve stoornissen, zowel volwassenen als kinderen, kunnen een verslechtering van hun depressieve toestand en/of zelfmoordneiging of andere psychische symptomen ondervinden, in het geval zij antidepressieve geneesmiddelen nemen of niet. In korte termijn studies bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen jonger dan 25 jaar met depressieve stoornissen en andere psychische stoornissen verhoogden antidepressiva het risico op zelfmoordgedachten en –gedrag (zelfmoord).

Alle patiënten die voor gelijk welke indicatie met Anafranil worden behandeld, moeten nauwkeurig opgevolgd worden voor eventuele klinische verslechtering, zelfmoordneiging en andere psychische symptomen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen), voornamelijk tijdens de eerste fase van de behandeling en tijdens periodes van dosisaanpassing. Indien deze wijzigingen ernstig zijn, abrupt verschijnen of niet deel uitmaken van de symptomen van de patiënt bij de diagnose, dient een aanpassing van het therapieschema in beschouwing te worden genomen, waaronder mogelijk stopzetting van het geneesmiddel (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, onderverdeling Stopzetting van de behandeling).

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 5 van 20

De familie en zorgverleners van kinderen en volwassenen behandeld met antidepressiva voor zowel psychische als niet-psychische indicaties, dienen te worden gewaarschuwd over het nauwkeurig bewaken van deze patiënten met betrekking tot het plots optreden van andere psychische symptomen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen), evenals het ontstaan van zelfmoordneigingen en dienen deze symptomen onmiddellijk aan de arts/verpleging te rapporteren.

Overeenstemmend met een goede opvolging van patiënten, dienen voorschriften te worden gemaakt voor de kleinste Anafranil verpakking, om het risico op overdosering te verlagen.

### ***Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering***

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoord-gerelateerde gedragingen). Het risico blijft aanhouden tot een significante remissie optreedt. Gezien het mogelijk is dat tijdens de eerste paar weken of langer, geen verbetering optreedt, zouden patiënten van nabij moeten gevolgd worden totdat er zulke verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt, dat risico van zelfmoord kan toenemen tijdens het vroege stadium van herstel.

Andere psychische condities waarvoor Anafranil is voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities samen gaan met een majeure depressieve aandoening. Dezelfde voorzorgsmaatregelen als tijdens de behandeling van patiënten met een majeure depressie, zouden toegepast dienen te worden bij de behandeling van patiënten met andere psychische aandoeningen.

Het is geweten van patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen, of met een significante mate van zelfmoord-ideatie voor het starten van behandeling, dat deze patiënten een hoger risico lopen op zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen, en daarom zorgvuldig zouden moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij patiënten met psychische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag aan, vergeleken met placebo, bij patiënten van minder dan 25 jaar oud.

Nauw toezicht op patiënten, en meer bepaald deze met een hoog risico, dient te gebeuren tijdens de behandeling, vooral in de vroege fase en daaropvolgende dosis aanpassingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten gewaarschuwd worden voor de behoefte voor het opvolgen van klinische verergering, van zelfmoordgedrag en van -gedachten en van ongewone veranderingen in het gedrag. Zij moeten onmiddellijk medisch advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

### ***Andere psychische effecten***

Veel patiënten met een paniekstoornis ervaren meer uitgesproken angst bij de start van de behandeling met Anafranil. Deze paradoxale aanvankelijke stijging van angst is het sterkst tijdens de eerste dagen van de behandeling en verdwijnt gewoonlijk binnen twee weken.

Als gevolg van het stimulerend effect van tricyclische antidepressiva kan het gebruik ervan bij geagiteerde patiënten en bij patiënten met begeleidende symptomen van schizofrenie leiden tot angst, gevoelens van onrust of hyperexcitatie. Occasioneel werd er een opstoot van psychose waargenomen bij schizofrenen behandeld met tricyclische antidepressiva.

Hypomanische en manische episodes werden ook gerapporteerd tijdens een depressieve fase bij patiënten met cyclische affectieve stoornissen, behandeld met tricyclische antidepressiva. In dit geval dient men de dosis Anafranil te verlagen of zelfs te stoppen en dient men over te gaan naar een antipsychoticum. Zodra deze episodes voorbij zijn, mag Anafranil aan lage dosis hervat worden indien nodig.

Tricyclische antidepressiva kunnen iatrogene (delirium) psychosen teweegbrengen bij voorbeschikte patiënten, vooral 's nachts. Deze stoornissen verdwijnen enkele dagen na het stopzetten van de toediening van het geneesmiddel.

### ***Cardiale en vasculaire stoornissen***

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 6 van 20

Voorzichtigheid is geboden indien tricyclische antidepressiva gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder met cardiovasculaire insufficiëntie, geleidingsstoornissen (bv. atrioventriculair block (graad I-III)) of hartaritmie. Monitoring van de hartfunctie alsook een EKG is bij deze patiënten aangewezen.

Er bestaat een risico op dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval en op Torsades de Pointes. Dit risico is gering bij therapeutische dosissen, maar neemt toe bij de gelijktijdige toediening van stoffen die de plasmaconcentraties van clomipramine kunnen doen toenemen, zoals selectieve serotonine-reuptake-inhibitoren (SSRI) of serotonine- en noradrenaline-reuptake-inhibitoren (SNaRI). Daarom dient de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die aanleiding kunnen geven tot accumulatie van clomipramine te worden vermeden. Zo ook dient de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die aanleiding kunnen geven tot een verlenging van de QTc-tijd te worden vermeden. (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening en 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Ook hypokaliëmie is een risicofactor voor de verlenging van het QT-interval en Torsades de Pointes. Zij moet worden behandeld nog vóór de behandeling met Anafranil wordt opgestart (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Het is raadzaam Anafranil niet te combineren met SSRI's, SNaRI's of diuretica.

Alvorens een behandeling met Anafranil in te stellen, is het aangewezen, de bloeddruk van de patiënt te controleren, daar patiënten met hypotensie of met een labiele circulatoire toestand op dit geneesmiddel kunnen reageren met een bloeddrukval.

Bij parenterale toediening moet men vooral letten op de mogelijke hypotensie. Het verdient aanbeveling personen na een intraveneuze infusie minstens één uur plat te bed te houden.

### ***Serotoninesyndroom***

Omwille van het risico van serotonerge toxiciteit is het raadzaam zich te houden aan de aanbevolen dosissen en de dosis met omzichtigheid te verhogen indien gelijktijdig een ander serotonerg middel wordt toegediend. Het serotoninesyndroom, gepaard gaande met symptomen als hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, convulsies, delirium en coma, kan mogelijk optreden wanneer clomipramine samen met serotonerge geneesmiddelen zoals SSRI, SNaRI, tricyclische antidepressiva, lithium of buprenorfine/opioïden toegediend worden (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie en 4.8 Bijwerkingen). Vóór en na een behandeling met fluoxetine is een "wash-out"-periode van twee tot drie weken aan te raden. Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

### ***Convulsies***

Het is bekend dat tricyclische antidepressiva de convulsiedrempel verlagen. Daarom zal Anafranil met grote voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met epilepsie of andere voorbeschikkende factoren, bv. hersenbeschadiging ongeacht de etiologie, gelijktijdig gebruik van neuroleptica, onthouding van alcohol of geneesmiddelen met anticonvulsieve eigenschappen (bv. benzodiazepines). Het optreden van de aanvallen blijkt dosisafhankelijk te zijn. Daarom mag de dagelijks aanbevolen totale dosis van Anafranil niet overschreden worden.

Gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva en elektroconvulsieve therapie mag alleen worden gegeven onder streng medisch toezicht.

### ***Anticholinerge effecten***

Gezien de anticholinerge eigenschappen moet men voorzichtig zijn bij het toedienen van Anafranil aan patiënten met een voorgeschiedenis van verhoogde intra-oculaire druk of met urinaire retentie (bv. prostaataandoeningen).

Een verminderde transecretie en een opstapeling van mucoïde secreties te wijten aan de anticholinerge eigenschappen van de tricyclische antidepressiva kunnen een beschadiging van het epitheel van de cornea teweegbrengen bij patiënten met contactlenzen.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 7 van 20

### ***Bijzondere populaties***

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van tricyclische antidepressiva aan patiënten met ernstige nierstoornissen, leveraandoeningen of met bijniermergtumoren (bv. feochromocytoom, neuroblastoom) omwille van mogelijke hypertensieve opstoten.

Voorzichtigheid is geboden bij hyperthyroïdie of bij gelijktijdige behandeling met schildklierpreparaten, aangezien een verergering van ongewenste cardiale effecten kan voorkomen, als gevolg van de anti-cholinerge werking.

Bij patiënten met lever- en nieraandoeningen is het aanbevolen periodiek de leverenzymwaarden en nierfunctie te controleren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chronische obstipatie. Tricyclische antidepressiva kunnen een paralytische ileus veroorzaken, vooral bij bejaarden en bedlegerige patiënten.

Tricyclische antidepressiva kunnen farmacogene (delirium)psychosen teweegbrengen bij oudere patiënten, vooral 's nachts. Deze verdwijnen binnen enkele dagen na het staken van de toediening van dit geneesmiddel. Monitoring van de hartfunctie alsook een ECG is bij oudere patiënten geïndiceerd.

Langdurige behandeling met tricyclische antidepressiva kan aanleiding geven tot een toename van tandcariës. Regelmatige controles bij de tandarts worden daarom aanbevolen bij langdurige behandeling.

Anafranil kan de bloedsuikerspiegel veranderen en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met diabetes.

Gegevens over de langetermijnveiligheid bij kinderen en adolescenten wat betreft groei, rijping en cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling zijn niet beschikbaar.

### ***Aantal witte bloedcellen***

Alhoewel er slechts in enkele uitzonderlijke gevallen veranderingen in het aantal witte bloedcellen werden waargenomen, is het toch aan te raden om regelmatig het aantal witte bloedcellen te controleren en na te gaan of er symptomen optreden zoals koorts en keelpijn. Dit is in het bijzonder aan te raden tijdens de eerste maanden van de behandeling en tijdens een langdurige behandeling.

### ***Anesthesie***

Indien er een lokale of een algemene anesthesie nodig is, moet men de anesthesist op de hoogte brengen van het feit dat de patiënt Anafranil toegediend krijgt (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### ***Stopzetting van de behandeling***

Plotse onderbreking van de behandeling moet vermeden worden omwille van mogelijke ongewenste effecten. Indien beslist werd de behandeling stop te zetten, dan dient dit geleidelijk te gebeuren, doch zo snel mogelijk, maar met de notie dat de abrupte stopzetting geassocieerd kan worden met bepaalde symptomen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Anafranil wordt geassocieerd met een wazig zicht en andere zenuw- en psychiatrisch gerelateerde aandoeningen zoals slaperigheid, verstoorde aandacht, verwardheid, desoriëntatie, aggraving van depressie, delirium etc. (Zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Anafranil heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die Anafranil toegediend krijgen, moeten erop gewezen worden dat dit aanleiding kan geven tot slaperigheid, verstoorde aandacht, verwardheid, desoriëntatie, aggraving van depressie en delirium. Indien deze symptomen zich voordoen, mogen de patiënten geen wagen besturen, geen machines hanteren en geen andere taken uitvoeren die waakzaamheid vereisen. Een verlaging in dosis of beëindigen van de behandeling kan overwogen worden. Patiënten moeten verwittigd worden dat alcohol en andere sedatieve medische middelen deze effecten kunnen versterken (zie rubrieken 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie, 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen en 4.8 Bijwerkingen).

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 8 van 20

### ***Lactose en sucrose***

Anafranil omhulde tabletten bevatten lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, fructose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, sucrase-isomaltase insufficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen Anafranil omhulde tabletten niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### ***Farmacokinetisch gerelateerde interacties***

Anafranil (clomipramine) wordt hoofdzakelijk via het metabolisme geëlimineerd. Door demethylering, het belangrijkste metabool proces, wordt de actieve metaboliet N-desmethylclomipramine gevormd, gevolgd door hydroxylering en verdere conjugatie van zowel N-desmethylclomipramine als de moedermolecule. Bij de demethylering zijn meerdere P450-cytochromen betrokken, hoofdzakelijk CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2. Beide actieve bestanddelen worden geëlimineerd via hydroxylering, wat door CYP2D6 wordt gekatalyseerd.

Gelijktijdige toediening van CYP2D6-remmers kan aanleiding geven tot een verhoogde concentratie van beide actieve bestanddelen, tot ongeveer driemaal meer bij patiënten met een uitgebreide debrisoquine/sparteïne-metaboliseringsfenotype, wat deze patiënten tot beperkte metaboliseringsfenotype maakt. Gelijktijdige toediening van CYP1A2-, CYP2C19- en CYP3A4-remmers gaat allicht de concentratie clomipramine doen toenemen en de spiegel van N-desmethylclomipramine doen afnemen, wat dus niet noodzakelijk de globale farmacologie beïnvloedt.

Clomipramine is ook *in vitro* ( $K_i = 2,2$  microM) en *in vivo* een remmer van de werking van CYP2D6 (sparteïne-oxydatie) en kan bijgevolg een verhoogde concentratie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, die bij personen met uitgebreide metabolisatie hoofdzakelijk via CYP2D6 worden geklaard, veroorzaken.

### ***Interactie die leidt tot een contra-indicatie***

#### **MAO-inhibitoren**

Geef geen Anafranil gedurende ten minste 2 weken na stopzetting van een behandeling met MAO-inhibitoren (er is een risico op ernstige symptomen zoals een hypertensieve aanval, hyperpyrexie en deze horend bij het serotoninesyndroom, e.g. myoclonus, aanvallen van agitatie, delirium en coma). MAO-remmers, die *in vivo* ook krachtige CYP2D6-remmers zijn, zoals moclobemide, zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdige toediening met clomipramine (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Hetzelfde geldt wanneer een MAO-inhibitor gegeven wordt na een voorafgaande behandeling met Anafranil. In beide gevallen moet men Anafranil of de MAO-inhibitor starten met een lage, geleidelijk verhoogde dosis en moet men hun effecten opvolgen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Er bestaan gegevens die erop wijzen dat Anafranil mag toegediend worden vanaf 24 uur na een reversibele MAO-A-inhibitor zoals moclobemide. Een “wash-out”-periode van 2 weken moet echter in acht genomen worden wanneer een MAO-A-inhibitor gegeven wordt nadat Anafranil werd gebruikt.

### ***Interacties die ertoe leiden dat gelijktijdig gebruik niet wordt aanbevolen***

#### **Anti-arritmica**

Anti-arritmica (zoals kinidine en propafenon), krachtige CYP2D6-remmers, mogen niet in combinatie met tricyclische antidepressiva worden gebruikt.

#### **Diuretica**

Co-medicatie van Anafranil met diuretica kan aanleiding geven tot hypokaliëmie, wat op zijn beurt het risico voor een verlenging van de QTc-tijd en Torsade de pointes doet toenemen. Derhalve dient een eventuele hypokaliëmie te worden behandeld vooraleer Anafranil toe te dienen. (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening en 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 9 van 20

### **Selectieve serotonine-reuptakee-inhibitoren (SSRI's)**

SSRI (CYP2D6-remmers) zoals fluoxetine, paroxetine of sertraline, evenals andere waaronder CYP1A2- en CYP2C19-remmers (bv. fluvoxamine), kunnen eveneens de plasmaspiegel van clomipramine doen verhogen, met de overeenstemmende ongewenste effecten als gevolg. De serumspiegel van clomipramine in evenwichtstoestand was ongeveer viermaal verhoogd na gelijktijdige toediening van fluvoxamine (N-desmethylclomipramine was ongeveer tweemaal verlaagd) (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening en 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Co-medicatie met SSRI's kan leiden tot additieve effecten op het serotoninesysteem (zie 'serotonerge middelen').

### **Serotonerge middelen**

Het serotoninesyndroom kan mogelijk optreden wanneer clomipramine samen met serotonerge geneesmiddelen zoals serotonine-reuptake-inhibitoren (SSRI's) of serotonine- en noradrenaline-reuptake-inhibitoren (SNaRI's), tricyclische antidepressiva, lithium of buprenorfine/opioïden toegediend worden (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening en 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Vóór en na een behandeling met fluoxetine is een "wash-out"-periode van twee tot drie weken aan te raden.

### ***Interacties waarmee rekening dient te worden gehouden***

#### ***Interacties die leiden tot een verhoogd effect van Anafranil***

##### **Terbinafine**

Gelijktijdige toediening van Anafranil en oraal antifungaal terbinafine, een krachtige remmer van CYP2D6, kan leiden tot een verhoogde blootstelling en accumulatie van clomipramine en zijn N-gedemethyleerde metaboliet. Daarom kan bij gelijktijdige toediening met terbinafine een dosisaanpassing van Anafranil noodzakelijk zijn.

##### **Cimetidine**

Gelijktijdige toediening van de (H<sub>2</sub>-)histamine 2-receptor antagonist cimetidine (een remmer van meerdere P450-enzymen, waaronder CYP2D6 en CYP3A4) kan aanleiding geven tot een verhoogde plasmaspiegel van tricyclische antidepressiva, waarvan de dosis bijgevolg dient te worden verlaagd.

##### **Orale contraceptiva**

Er is geen wisselwerking aangetoond tussen chronisch gebruik van orale contraceptiva (15 of 30 microgram ethinylestradiol per dag) en Anafranil (25 mg per dag). Oestrogenen staan niet bekend als remmers van CYP2D6, het belangrijkste enzym betrokken bij de klaring van clomipramine, zodat geen wisselwerking te verwachten is. Ofschoon in enkele gevallen van toediening van hoge dosissen oestrogenen (50 microgram per dag) en het tricyclische antidepressivum imipramine een toename van neveneffecten en van de therapeutische respons zijn vastgesteld, is de relevantie van deze gevallen onduidelijk met betrekking tot clomipramine en behandelingsschema's met lage dosissen oestrogenen. In geval van behandelingsschema's met hoge dosissen oestrogenen (50 microgram per dag) wordt aangeraden de therapeutische respons op tricyclische antidepressiva nauwgezet te volgen. Er kan een dosisaanpassing vereist zijn.

##### **Antipsychotica**

Gelijktijdige toediening van neuroleptica (bv. fenothiazinen) kan aanleiding geven tot een verhoogde plasmaspiegel van tricyclische antidepressiva, tot een verlaagde convulsiedrempel en tot convulsies. Combinatie met thioridazine kan aanleiding geven tot ernstige hartaritmie.

##### **Methylfenidaat**

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 10 van 20

Methylfenidaat (bv. Rilatine) kan eveneens het gehalte tricyclische antidepressiva doen toenemen door een mogelijke afremming van het metabolisme ervan, zodat een dosisverlaging van de tricyclische antidepressiva vereist kan zijn.

### **Valproaat**

Gelijktijdige toediening van valproaat en clomipramine kan leiden tot de remming van CYP2C- en/of UGT-enzymen, met als gevolg verhoogde serumspiegels van clomipramine en desmethylclomipramine.

### **Pompelmoes, pompelmoessap of veenbessensap**

Gelijktijdige toediening van oraal Anafranil en pompelmoes, pompelmoessap of veenbessensap (cranberrysap) kan de plasmaconcentraties van clomipramine verhogen.

### ***Interacties die leiden tot een verlaagd effect van Anafranil***

#### **Rifampicine**

Rifampicine (inductor van CYP3A en CYP2C) kan de clomipramineconcentratie verlagen aangezien gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450-enzymen induceren, in het bijzonder CYP3A4, CYP2C19 en/of CYP1A2, de metabolisering van Anafranil kan bespoedigen, waardoor de werkzaamheid van Anafranil afneemt.

#### **Anti-epileptica**

Anti-epileptica (inductoren van CYP3A en CYP2C), bijvoorbeeld barbituraten, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne, kunnen de clomipramineconcentratie verlagen aangezien gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450-enzymen induceren, in het bijzonder CYP3A4, CYP2C19, en/of CYP1A2 de metabolisering van Anafranil kan bespoedigen, waardoor de werkzaamheid van Anafranil afneemt.

#### **Roken**

Bekende induceerders van CYP1A2 (bv. nicotine/bestanddelen van sigarettenrook), doen de plasmaspiegel van tricyclische geneesmiddelen dalen. Bij rokers was de plasmaspiegel van clomipramine in evenwichtstoestand tweemaal lager dan bij niet-rokers (geen wijziging van N-desmethylclomipramine).

#### **Colestipol en colestyramine**

Gelijktijdige toediening van ionenwisselaarharsen, zoals colestyramine of colestipol, kan de plasmaspiegels van clomipramine verlagen. Spreiding van de dosering van clomipramine en hars zodanig dat het geneesmiddel ten minste 2 uur voor of 4 tot 6 uur na de toediening van de harsen wordt toegediend, wordt aanbevolen.

#### **Sint-Janskruid**

Gelijktijdige toediening van Anafranil, oraal gebruik, en Sint-Janskruid kan de plasmaconcentratie van clomipramine verlagen.

### ***Interacties die de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden***

#### **Anticholinergica**

Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten versterken van deze geneesmiddelen (fenothiazine, middelen tegen Parkinson, antihistaminica, atropine, biperideen) op de ogen, het centraal zenuwstelsel, de darmen en de blaas.

#### **Antiadrenerge middelen**

Tricyclische antidepressiva kunnen de hypotensieve werking van clonidine, guanethidine, bethanidine, reserpine en methyldopa verminderen of tegengaan. Bij patiënten die een gecombineerde behandeling met

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 11 van 20

antihypertensiva nodig hebben moeten antihypertensiva met een ander werkingstype gebruikt worden (bv. vasodilatoren of bèta-blokkers).

### **Centraal zenuwstelsel onderdrukkers**

Tricyclische antidepressiva kunnen het effect versterken van alcohol en van andere centraal deprimerende geneesmiddelen (bv. barbituraten, benzodiazepinen of algemene anesthetica).

### **Sympathicomimetische geneesmiddelen**

Anafranil kan de cardiovasculaire effecten versterken van adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefrine (bijv. bestanddeel in lokale anesthetica).

### **Anticoagulantia**

Sommige tricyclische antidepressiva kunnen het bloedstollingsremmend effect van coumarinen, zoals warfarine, versterken, mogelijk via afremming van hun metabolisme (CYP2C9). Er zijn geen aanwijzingen dat clomipramine in staat is het metabolisme van anticoagulantia zoals warfarine, af te remmen, maar niettemin wordt aanbevolen bij deze klasse geneesmiddelen het plasmaprothrombinegehalte nauwgezet te volgen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### ***Vrouwen die kinderen kunnen krijgen***

Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Clomipramine mag niet gebruikt worden bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen contraceptiva innemen, tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met clomipramine vereist.

### ***Zwangerschap***

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar inzake het gebruik van clomipramine bij zwangere vrouwen die een potentieel risico aantonen bij de foetus of congenitale afwijkingen veroorzaken. Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Clomipramine mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met clomipramine vereist.

Neonati van wie de moeders tricyclische antidepressiva hadden ingenomen tot bij de bevalling vertoonden gedurende de eerste uren of dagen symptomen zoals dyspnoe, lethargie, hypotensie of hypertensie, tremor/spasmes/convulsies, abdominale pijnen en prikkelbaarheid. Ten einde deze symptomen te vermijden moet, indien mogelijk, de toediening van Anafranil geleidelijk worden stopgezet ten minste 7 weken vóór de theoretische datum van de bevalling.

### ***Borstvoeding***

Aangezien het werkzame bestanddeel overgaat in de moedermelk, is Anafranil tijdens de lactatieperiode gecontra-indiceerd. Met Anafranil behandelde vrouwen die borstvoeding geven, moeten daarom stoppen met het geven van borstvoeding.

Anafranil moet geleidelijk afgebouwd worden indien de patiënt borstvoeding geeft of het kind moet gespeend worden.

### ***Vruchtbaarheid***

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij mensen beschikbaar, niet-klinische gegevens duiden niet op een significant effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

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

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 12 van 20

Anafranil heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die Anafranil toegediend krijgen, moeten erop gewezen worden dat dit aanleiding kan geven tot troebel zicht en andere symptomen van het centraal zenuwstelsel en psychiatrische gerelateerde aandoeningen zoals slaperigheid, verstoorde aandacht, verwardheid, desoriëntatie, verergering van depressie, delirium, enz. (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Indien deze symptomen zich voordoen, mogen de patiënten geen wagen besturen, geen machines hanteren, en geen andere taken uitvoeren die waakzaamheid vereisen. De patiënten moeten ook verwittigd worden dat alcohol en andere geneesmiddelen met een werking op het centraal zenuwstelsel deze effecten kunnen versterken (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De intensiteit van een aantal ongewenste effecten kan men doen dalen door een dosisaanpassing. Deze effecten staan niet altijd in verhouding tot de plasmaspiegels van het geneesmiddel of tot de dosering. De behandeling met Anafranil moet gestaakt worden wanneer er ernstige neurologische of psychiatrische reacties optreden.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van volgende klassering: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10000$ ), waaronder geïsoleerde rapporten.

De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn gebaseerd op de resultaten van klinische proeven, evenals post-marketing meldingen.

### *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie en purpura
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Anafylactische en anafylactoïde reacties waaronder hypotensie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zeer zelden	SIADH (syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Toegenomen eetlust
Vaak	Verminderde eetlust
<b>Psychische stoornissen</b>	
Zeer vaak	Rusteloosheid
Vaak	Verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties (in het bijzonder bij oudere patiënten en patiënten met de ziekte van Parkinson), angstgevoelens, agitatie, slaapstoornissen, manie, hypomanie, agressie, verergering van depressie, slapeloosheid, nachtmerries, delirium, depersonalisatie
Soms	Activering van psychotische symptomen
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 13 van 20

Zeer vaak	Duizeligheid, tremor, hoofdpijn, myoclonus, slaperigheid
Vaak	Spraakstoornis, paresthesie, hypertonie, dysgeusie, verstoord geheugen, aandachtsstoornis
Soms	Convulsies, ataxie
Zeer zelden	Maligne antipsychoticasyndroom
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Accommodatiestoornissen, wazig zien
Vaak	Mydriase
Zeer zelden	Glaucoom
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Orthostatische hypotensie, sinustachycardie, niet-relevante ECG-veranderingen bij patiënten met een normale cardiale status (bijv. veranderingen in de T- en ST-golfvorm), palpitaties
Soms	Ritmestoornissen, bloeddrukverhoging
Zeer zelden	Geleidingsstoornissen (bijv. verbreding van het QRS-complex, verlenging van het QT-interval, PQ veranderingen, bundeltakblok, torsades de pointes, vooral bij patiënten met hypokaliëmie)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Opvliegers
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Geeuwen
Zeer zelden	Allergische alveolitis (pneumonitis) met of zonder eosinofilie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, droge mond, obstipatie
Vaak	Braken, maagdarmstelselaandoeningen, diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Hepatitis met of zonder geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hyperhidrose
Vaak	Allergische huidreacties (huiduitslag, urticaria), fotosensitiviteitsreactie, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	Spierzwakte
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Mictiestoornis
Zeer zelden	Urineretentie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Stoornis van de geslachtsdrift, erectiele dysfunctie
Vaak	Galactorroe, borstvergroting
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Zeer zelden	Oedeem (lokaal of generaliseerd), alopecia, hyperpyrexie

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 14 van 20

<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Gewichtstoename
Vaak	Verhoging van transaminasen
Zeer zelden	Abnormaal elektro-encefalogram

### ***Additionele bijwerkingen afkomstig van spontane postmarketing meldingen***

Op grond van spontane postmarketingmeldingen zijn de volgende aanvullende bijwerkingen waargenomen bij de orale of i.m./i.v. toedieningsvormen van Anafranil. Aangezien deze reacties vrijwillig zijn gemeld door een populatie van onduidelijke omvang, is het niet altijd mogelijk om de frequentie ervan op betrouwbare wijze in te schatten.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Frequentie niet bekend: serotoninesyndroom, extrapiramidale stoornis (waaronder acathisie en tardieve dyskinesie).

Frequentie niet bekend: suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag<sup>1</sup>.

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen**

Frequentie niet bekend: rabdomyolyse (als complicatie van maligne antipsychoticasyndroom).

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Frequentie niet bekend: ejaculatie falen, uitgestelde ejaculatie.

### **Onderzoeken**

Frequentie niet bekend: verhoogde prolactinespiegel in bloed.

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Frequentie niet bekend: fluctuatie van de bloedglucosespiegel.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Frequentie niet bekend: tandcariës.

### **Onthoudingsverschijnselen**

Hoewel niet indicatief voor addictie, verschijnen vaak dervingssymptomen na plots stopzetten van de behandeling of na plotselinge vermindering van de dosis: nausea, braken, abdominale pijn, diarree, insomnia, hoofdpijn, nervositas en angst (zie rubriek 4.4 Bijzondere voorzorgen en waarschuwingen bij gebruik).

### **Botfracturen**

Epidemiologische studies, vooral uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, tonen aan dat er een verhoogd risico is op botfracturen bij patiënten die SSRI's en tricyclische antidepressiva krijgen. Het mechanisme dat leidt tot dit risico, is niet gekend.

### **Geriatrische populatie**

Oudere patiënten zijn bijzonder gevoelig voor anticholinerge, neurologische, psychische en cardiovasculaire effecten. Hun vermogen om geneesmiddelen te metaboliseren en te elimineren kan verminderd zijn waardoor er een risico bestaat van verhoogde plasmaspiegels bij therapeutische doses.

<sup>1</sup> *Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens of kort na het staken van de behandeling met clomipraminehydrochloride (zie rubriek 4.4 Bijzondere voorzorgen en waarschuwingen bij gebruik).*

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 15 van 20

### 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### *Voorafgaandelijke bemerkingen*

Er wordt gewezen op de noodzaak van een intensieve bewaking bij elk vermoeden van overdosering, zelfs indien er nog geen symptomen zijn. Kinderen zijn veel gevoeliger aan acute overdosering van tricyclische antidepressiva dan volwassenen. Dodelijke gevallen werden gesignaleerd. Daarom moet al het mogelijke gedaan worden om bij kinderen overdosering te vermijden, en indien dit zich toch voordoet, moet men dit met extreme zorg behandelen.

### **Symptomen**

De eerste symptomen van intoxicatie met tricyclische antidepressiva bestaan meestal uit ernstige anticholinerge reacties, welke optreden ongeveer 1/2 - 2 uur na inname van het geneesmiddel. De ernst van de intoxicatie door tricyclische antidepressiva is afhankelijk van verschillende factoren zoals de hoeveelheid ingenomen geneesmiddel, de tijd die verloopt tussen de inname en de aanvang der behandeling, en de leeftijd van de patiënt.

De tekens en de symptomen van een overdosis Anafranil zijn gelijkaardig aan deze beschreven met andere tricyclische antidepressiva. Cardiale anomalieën en neurologische stoornissen zijn de belangrijkste complicaties. Bij kinderen moet de accidentele inname van gelijk welke hoeveelheid beschouwd worden als ernstig en mogelijk fataal.

Over het algemeen worden de symptomen merkbaar 4 uur na inname en bereiken een maximum na 24 uur. Door de vertraagde absorptie (anticholinergisch effect), de lange halfwaardetijd en de enterohepatische cyclus van het geneesmiddel, loopt de patiënt een mogelijk risico tot 4 - 6 dagen na inname.

Volgende symptomen zijn mogelijk:

#### *Centraal zenuwstelsel:*

Slaperigheid, stupor, coma, ataxie, rusteloosheid, agitatie, hyperreflexie, musculaire rigiditeit en choreoathetosis, convulsies. Bovendien kunnen symptomen eigen aan het serotoninesyndroom waargenomen worden (bv. hyperpyrexie, myoclonus, delirium en coma).

#### *Cardiovasculair systeem:*

Hypotensie, tachycardie, aritmie (inclusief Torsades de Pointes), verlenging van het QTc-interval, geleidingsstoornissen, shock, hartdecompensatie (hartfalen); in zeer zeldzame gevallen, hartstilstand.

#### *Andere:*

Ademhalingsdepressie, cyanose, braken, koorts, mydriasis, transpireren, oligurie of anurie kunnen optreden.

Zeldzame gevallen van farmacobezoar, van verschillende ernst waaronder fatale afloop, werden gemeld in associatie met overdosering van Anafranil met verlengde afgifte. De farmacobezoar kan radiopaak zijn,

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 16 van 20

hetgeen radiologische (röntgenfoto of CT-scan) bevestiging vergemakkelijkt, maar kan de diagnose niet uitsluiten. De vorming van een farmacobezoar kan een langzame maar continue afgifte en absorptie van clomipramine veroorzaken dat kan leiden tot complicaties door overdosering, inclusief fatale afloop, uren na de inname van het geneesmiddel.

### **Behandeling**

Er bestaat geen specifiek antidotum; de behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

Elke persoon waarbij een overdosis Anafranil vermoed wordt, moet gehospitaliseerd en gedurende tenminste 72 uur van nabij gevolgd worden. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen.

Indien de patiënt bij bewustzijn is, moet men na orale toediening het geneesmiddel zo snel mogelijk uit het lichaam trachten te verwijderen door braakinductie en/of door maagspoeling.

Als de patiënt bewusteloos is, moeten de luchtwegen vrijgehouden worden met een endotracheale tube alvorens tot maagspoeling over te gaan. Geen braken uitlokken. Deze maatregelen worden aanbevolen tot 12 uur of zelfs langer na inname van een overdosis, aangezien het anticholinergisch effect van het geneesmiddel de maaglediging kan vertragen. De toediening van actieve kool kan helpen om de absorptie van het geneesmiddel tegen te gaan.

De symptomatische behandeling is gebaseerd op de moderne technieken van intensieve zorgen, met continue bepaling van de hartfunctie, de bloedgassen, de elektrolyten en indien nodig spoedmaatregelen zoals anticonvulsieve therapie, kunstmatige beademing en reanimatie.

Aangezien gerapporteerd werd dat fysostigmine ernstige bradycardie, asystolie en aanvallen kan veroorzaken, is het gebruik ervan tegenaangewezen bij de behandeling van een overdosis Anafranil.

Hemodialyse of peritoneale dialyse zijn niet doeltreffend gezien de lage plasmaconcentraties van clomipramine.

De initiële behandeling van een farmacobezoar is een maagspoeling en actieve kool. Aangezien een maagspoeling ineffectief kan zijn en de systemische geneesmiddelconcentratie verder kan doen toenemen, moet bij bepaalde patiënten overwogen worden om de farmacobezoar fysisch te verwijderen door endoscopie of chirurgie. Aangezien deze gevallen zeldzaam zijn, zijn er onvoldoende klinische gegevens met betrekking tot een optimale behandeling die rekening moet houden met de grootte en de locatie van de farmacobezoar, de symptomen en de conditie van de patiënt en de geneesmiddelconcentraties.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Tricyclisch antidepressivum. Noradrenaline en preferentiële serotonineheropname-inhibitor (ATC-code: N06A A04).

Anafranil bevat als werkzaam bestanddeel clomipramine, een tricyclisch antidepressivum met sedatieve eigenschappen.

Waarschijnlijk is de voornaamste eigenschap van Anafranil zijn vermogen, de neuronale heropname van noradrenaline (NA) en serotonine (5-HT) vrijgesteld in de synaptische ruimte, te remmen, waarbij de dominerende component van deze activiteit de inhibitie is van de heropname van 5-HT. Eveneens kenmerkend voor Anafranil is een breed farmacologisch werkingsspectrum dat alfa 1-adrenolytische, anticholinerge, antihistamine en antiserotoninerge (5-HT-receptor blokkerende) eigenschappen omvat.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Absorptie**

Clomipramine wordt volledig uit de gastro-intestinale tractus geabsorbeerd.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 17 van 20

Na toediening van een eenmalige dosis 25 mg omhulde tablet en 75 mg tablet met verlengde afgifte, was de gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) van clomipramine respectievelijk 63,37 ± 12,71 ng/ml (T<sub>max</sub> 4,83 ± 0,39 uur) en 32,55 ± 8,10 (T<sub>max</sub> 9,00 ± 1,81 uur).

De systemische biologische beschikbaarheid van onveranderde clomipramine wordt verminderd met ongeveer 50% door een hepatisch first-pass metabolisme tot N-desmethylclomipramine, de werkzame metaboliet. De biologische beschikbaarheid van clomipramine wordt niet merkbaar beïnvloed door inname van voedsel. Alleen de start van de absorptie kan hierdoor lichtjes vertraagd worden en daardoor kan de tijd nodig om de piekwaarde te bereiken lichtjes groter worden. Omhulde tabletten en tabletten met verlengde afgifte zijn bio-equivalent met betrekking tot de geabsorbeerde hoeveelheid.

Bij orale toediening van constante dagdosissen Anafranil, vertonen de steady-state plasmaconcentraties van clomipramine een hoge variabiliteit van patiënt tot patiënt. De aanbevolen standaarddosis voor de behandeling van depressie, namelijk 75 mg, toegediend als 3 x per dag 1 omhulde tablet Anafranil van 25 mg of 1 x per dag 1 tablet Anafranil Retard Divitabs, leidt tot steady-state concentraties die schommelen tussen 20 en 175 ng/ml.

De steady-state concentraties van de werkzame metaboliet desmethylclomipramine verlopen volgens hetzelfde patroon. Bij een dosis van 75 mg Anafranil per dag zijn deze concentraties echter 40 - 85% hoger dan deze van clomipramine.

Na herhaalde intramusculaire of intraveneuze toediening van 50 - 150 mg Anafranil per dag, worden steady-state plasmapijgels bereikt tijdens de tweede week van de behandeling. Deze waarden schommelen tussen < 15 tot 447 ng/ml voor clomipramine en tussen < 15 tot 669 ng/ml voor N-desmethylclomipramine dat ook farmacologisch actief is.

### ***Distributie***

Clomipramine is voor 97,6% gebonden aan plasmaproteïnen. Clomipramine wordt uitgebreid gedistribueerd doorheen het lichaam en het distributievolume is ongeveer 12 tot 17 l/kg lichaamsgewicht. De concentraties in de liquor cerebrospinalis bedragen ongeveer 2% van de plasmaconcentratie. Clomipramine wordt in de moedermelk teruggevonden aan concentraties gelijkaardig aan deze van het plasma en passeert de placenta.

### ***Biotransformatie***

Clomipramine wordt grotendeels door middel van demethylering omgevormd tot de actieve metaboliet N-desmethylclomipramine. N-desmethylclomipramine kan door meerdere P450-enzymen, hoofdzakelijk CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2, worden gevormd. Clomipramine en desmethylclomipramine worden gehydroxyleerd tot 8-hydroxyclopmipramine en 8-hydroxy-N-desmethylclomipramine. Clomipramine wordt ook in positie 2 gehydroxyleerd en N-desmethylclomipramine kan middels verdere demethylering omgevormd worden tot didesmethylclomipramine. De 2- en 8-hydroxy- metabolieten worden hoofdzakelijk onder de vorm van glucuroniden in de urine uitgescheiden.

De eliminatie van de actieve bestanddelen clomipramine en N-desmethylclomipramine, door de vorming van 2- en 8-hydroxy-clomipramine wordt gekatalyseerd door CYP2D6.

### ***Eliminatie***

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van clomipramine bedraagt 21 u. (12 - 36 u.) en van desmethylclomipramine 36 u.

Ongeveer twee derde van een eenmalige dosis van clomipramine wordt geëxcreteerd onder vorm van wateroplosbare conjugaten in de urine en ongeveer één derde in de feces. De hoeveelheid onveranderd clomipramine en desmethylclomipramine die via de urine geëxcreteerd wordt, bedraagt respectievelijk, ongeveer 2% en 0,5% van de toegediende dosis.

Na intramusculaire en intraveneuze toediening wordt clomipramine uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van respectievelijk 25 uur (20 tot 40 uur) en 18 uur.

### **Voedsel**

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 18 van 20

Voedsel heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van clomipramine. Een kleine vertraging in het begin van de absorptie kan worden waargenomen bij de toediening van Anafranil met voedsel.

### **Lineariteit/niet-lineariteit**

Het geneesmiddel vertoont een dosis proportionele farmacokinetiek voor het dosisbereik van 25 tot 150 mg.

### **Effect van leeftijd**

Bij oudere patiënten heeft clomipramine een relatief lage klaring in vergelijking met jongere volwassen patiënten. Er is gemeld dat een therapeutische steady state bereikt wordt bij doses lager dan die gemeld voor patiënten van middelbare leeftijd. Clomipramine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten.

### **Nierfunctiestoornis**

Er zijn geen specifieke rapporten van de farmacokinetiek van het geneesmiddel bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hoewel het geneesmiddel wordt uitgescheiden als inactieve metabolieten in urine en ontlasting, kan de accumulatie van inactieve metabolieten vervolgens resulteren in de accumulatie van het oorspronkelijk geneesmiddel en zijn actieve metaboliet. Bij een matige en ernstige nierinsufficiëntie, is het raadzaam om de patiënt tijdens de behandeling te controleren.

### **Leverfunctiestoornis**

Clomipramine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2. Leverinsufficiëntie kan van invloed zijn op de farmacokinetiek. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet clomipramine met voorzichtigheid worden toegediend.

### **Etnische gevoeligheid**

Hoewel de impact van de etnische gevoeligheid en ras op de farmacokinetiek van clomipramine niet uitgebreid werd onderzocht, wordt het metabolisme van clomipramine en zijn actieve metaboliet bepaald door genetische factoren die leiden tot een matige en uitgebreide metabolisatie van het geneesmiddel en zijn metaboliet. Het metabolisme van clomipramine bij de blanke populatie kan niet worden geëxtrapoleerd naar de Aziatische, in het bijzonder de Japanse en Chinese bevolking, vanwege de duidelijke verschillen in metabolisme van clomipramine tussen deze twee etnische bevolkingsgroepen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

### **Herhaalde dosering toxiciteit**

Fosfolipidose en testiculaire veranderingen beschouwd als secundaire effecten bij fosfolipidose, vaak geassocieerd met tricyclische verbindingen, werden waargenomen bij ratten met clomipraminehydrochloride, bij doses > 10 maal groter dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor mensen (MRHD). De klinische relevantie van deze bevindingen is ongekend.

### **Voortplantingstoxiciteit**

Er werden geen nadelige effecten op reproductieve prestaties, inclusief mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, waargenomen bij ratten bij orale doses tot 24 mg/kg. Clomipraminehydrochloride toont bewijs voor embryotoxiciteit t.t.z. embryoletaliteit en groeiachterstand, in studies bij ratten en muizen (bij doses die 5 tot 10 keer hoger dan de geschatte orale MRHD is van 5 mg/kg op een mg/kg basis), maar niet in studies bij konijnen. De veiligheidsmarges voor verhoogde embryoletaliteit gebaseerd op een toegediende dosis van 2,5 maal de orale MHRD.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 19 van 20

Geen teratogene effecten werden waargenomen bij muizen, ratten en konijnen bij doses tot 100, 50 en 60 mg/kg.

### **Mutageniteit**

Verschillende *in vitro* en *in vivo* mutageniteit testen werden uitgevoerd en er werd geen mutagene activiteit van clomipraminehydrochloride waargenomen.

### **Carcinogeniteit**

De toediening van clomipraminehydrochloride aan muizen en ratten gedurende 104 weken vertoonde geen bewijs van carcinogeniteit bij dosisniveaus die 16-20 maal hoger waren dan de geschatte orale MRHD van 5 mg/kg op een mg/kg basis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Anafranil 10 mg omhulde tabletten*

Lactose, glycerol, maïszetmeel, magnesiumstearaat, gelatine, talk, hypromellose, titaandioxide (E171), copolyvidon, microkristallijne cellulose, macrogol, polyvidon, ijzeroxide (E172), sucrose.

#### *Anafranil 25 mg omhulde tabletten*

Colloïdaal siliciumdioxide, stearinezuur, lactose, glycerol, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, hypromellose, titaandioxide (E171), copolyvidon, microkristallijne cellulose, macrogol, polyvidon, ijzeroxide (E172), sucrose.

#### *Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte*

Colloïdaal siliciumdioxide, calciumhydrogeenfosfaat, calciumstearaat, polyacrylaat, hypromellose, ijzeroxide (E172), gehydrogeneerd ricinus macrogol, talk, titaandioxide (E171).

#### *Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie*

Glycerol, water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bekende onverenigbaarheid: inspuïtbare oplossing Anafranil met inspuïtbare oplossing diclofenac.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Anafranil 10 mg omhulde tabletten en Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte:* voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

*Anafranil 25 mg omhulde tabletten:* bewaren ter bescherming tegen vocht.

*Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie:* bewaren bij kamertemperatuur (15°C - 25°C) en ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Anafranil 10 mg omhulde tabletten:* blisterverpakkingen met 30, 120 en 150 omhulde tabletten.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n.5, 40133 Bologna (BO) Italië  Delegation of Power: M.P.C.A. International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter	<b>Anafranil 10 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil 25 mg omhulde tabletten</b> <b>Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte</b> <b>Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie</b>
IA update contact details FAMHP: ID 405058	Pagina 20 van 20

*Anafranil 25 mg omhulde tabletten*: blisterverpakkingen met 30, 120 en 150 omhulde tabletten + Unit Doses.

*Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte*: blisterverpakkingen met 42 gleuftabletten met verlengde afgifte + Unit Doses.

*Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie*: verpakkingen met 10 en 50 (hospitaalverpakking) ampullen voor intraveneuze injectie (perfusie).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna (BO)  
Italië

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

*Anafranil 10 mg omhulde tabletten*: BE056007.

*Anafranil 25 mg omhulde tabletten*: BE056016.

*Anafranil Retard Divitabs 75 mg tabletten met verlengde afgifte*: BE153027.

*Anafranil 25 mg/2 ml oplossing voor injectie*: BE056025.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1/06/1969.

Datum van laatste verlenging: 17/02/2006.

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2025