

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</b>	RVG 50116	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 1 van 11</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten bevatten per tablet 25 mg imipraminehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: 53,34 mg saccharose, 0,17 mg zonnegeel (E110), 0,04 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en 2,28 microgram natriumbenzoaat (E211) per omhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet

Omhulde, ronde, roodbruine, biconvexe tablet met een diameter van ongeveer 6 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Episode van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.
- Enuresis nocturna vanaf de leeftijd van 5 jaar na uitsluiting van organische oorzaken.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en wijze van gebruik moeten individueel worden vastgesteld en worden aangepast aan de toestand van de patiënt. De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product.

Gedurende de behandeling met imipramine moeten de patiënten onder strikt toezicht van een arts gehouden worden om de effectiviteit en verdraagbaarheid van de medicatie te kunnen bepalen.

#### Bij depressies

##### Behandeling van ambulante patiënten:

Men begint de therapie met 1 à 3 maal daags 25 mg. Men laat de dagelijkse dosis trapsgewijs toenemen tot 150 à 200 mg.

##### Behandeling van gehospitaliseerde patiënten:

Men begint de therapie met 3 maal daags 25 mg. Men laat de dagelijkse dosis trapsgewijs met 25 mg toenemen tot een dosis van 200 mg per dag bereikt is. In ernstige gevallen kan de dosis verhoogd worden tot driemaal daags 100 mg.

##### Behandelingsduur:

De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 2 - 4 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Deze

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</i>	<i>RVG 50116</i>	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 2 van 11</b>

verhoging dient voorzichtig te geschieden, in het bijzonder bij oudere patiënten en adolescenten, die in het algemeen gevoeliger zijn voor imipramine dan volwassen patiënten. 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 tot de patiënt 4 - 6 maanden volledig symptomenvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

Oudere patiënten:

Begindosering: 10 mg per dag, geleidelijk verhogen tot een optimale dosering van 20 - 50 mg per dag. Deze dosering zou na ongeveer 10 dagen bereikt moeten zijn.

Bij enuresis nocturna bij kinderen van 5 jaar of ouder

Aanvangsdosis:

- bij kinderen van 5 tot 8 jaar: 20 à 30 mg per dag
- bij kinderen van 9 tot 12 jaar: 25 à 50 mg per dag
- bij oudere kinderen: 25 à 75 mg per dag.

De hogere doses zijn van toepassing in die gevallen waarin niet binnen één week volledig op de therapie gereageerd wordt. De omhulde tabletten moeten over het algemeen in één keer na de avondmaaltijd worden toegediend. Bij kinderen die vroeg in de nacht in hun bed plassen, moet echter een deel van de dosis eerder, namelijk rond 4 uur 's middags, worden toegediend. Als het gewenste effect eenmaal bereikt is, laat men de dosis trapsgewijs dalen tot de individuele onderhoudsdosis, waarmee de behandeling nog 1 à 3 maanden wordt voortgezet.

Maximale dosis:

Om eventuele cardiotoxische effecten te vermijden, dient bij kinderen de dosering van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag niet te worden overschreden.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de groep van de dibenzazepinederivaten.
- Acuut myocard infarct.

**4.4 Bijzondere 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 imipramine 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</i>	<i>RVG 50116</i>	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 3 van 11</b>

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.

Een gecombineerde behandeling met imipramine en een MAO-remmer moet, indien enigszins mogelijk, worden vermeden. Zo'n behandeling dient alleen plaats te vinden bij geselecteerde patiënten, die lijden aan een refractaire depressie en uitsluitend in het hospitaal. In zulke gevallen moet de behandeling met imipramine, met een individuele dosering, vóór of ten minste tegelijk met die met de MAO-remmer worden begonnen, om mogelijk ernstige interacties, zoals hyperactiviteit, hypertensieve crises, hyperpyrexie, spasticiteit, convulsies en coma te vermijden.

#### Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van imipramine en buprenorfine of buprenorfine/naloxon kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met buprenorfine of buprenorfine/naloxon klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij patiënten met:

- een lage convulsiedrempel (bijvoorbeeld door hersenbeschadiging van verschillende etiologie, door epilepsie of alcoholisme);
- lever- of nierfunctiestoornissen;
- mictiestoornissen (bijvoorbeeld prostaathypertrofie);
- predispositie tot urineretentie;
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct in verband met inductie van aritmieën, verlenging van de geleidingstijd e.d.;
- bijnierschorstumoren (bijvoorbeeld feochromocytoom, neuroblastoom), die kunnen leiden tot hypertensieve crises;
- hyperthyreoïdie;
- acuut nauwe kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

Verder moet rekening gehouden worden met het volgende:

- Imipramine kan bij gepredisponeerde en oudere patiënten farmacogene (delirante) psychosen teweegbrengen, die na het staken van de therapie met dit geneesmiddel binnen enige dagen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</b>	RVG 50116	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 4 van 11</b>

- verdwijnen, zonder dat ze behoeven te worden behandeld. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.
- 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 imipramine te staken en geneesmiddelen tegen manie toe te dienen. Zo nodig kan, als zulke episoden weer voorbij zijn, een behandeling met imipramine - in lage doses - hervat worden.
  - Gedurende de behandeling met imipramine moet het bloedbeeld ook gecontroleerd worden, vooral bij het optreden van koorts, een zere keel, of andere influenza-achtige verschijnselen, omdat er in geïsoleerde gevallen agranulocytose is opgetreden ten gevolge van het gebruik van tricyclische antidepressiva.
  - Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen. Daarom dient te worden uitgesloten.
  - Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor. Daarom moet bij ouderen lager worden gedoseerd.
  - Een gelijktijdige behandeling met imipramine en elektroshock dient slechts onder zorgvuldige bewaking plaats te vinden.
  - Het is aan te raden, om voor het begin van de behandeling de bloeddruk van de patiënt te controleren, omdat patiënten met een te lage bloeddruk of een labiele circulatie op imipramine met een bloeddrukdaling kunnen reageren.
  - Het is ook aan te raden, tijdens een langdurige therapie met imipramine de lever- en nierfunctie te controleren.
  - Bij een langdurige behandeling met tricyclische antidepressiva kan tandcariës vaker dan gewoonlijk optreden, vermoedelijk als gevolg van de droge mond.
  - Imipramine kan bij geagiteerde patiënten en bij patiënten met begeleidende schizofrene symptomen angst, onrustgevoelens en hyperexcitatie veroorzaken, en mogelijk psychotische stoornissen verergeren.
  - Vóór een chirurgische ingreep dient de anesthesist er van op de hoogte gesteld te worden, dat de patiënt met imipramine behandeld is, omdat er weinig bekend is over interacties tussen gelijktijdig toegediende tricyclische antidepressiva en anestetica.

#### Hulpstoffen

- Dit middel bevat saccharose (sucrose). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat. Methylparahydroxybenzoaat kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).
- Dit middel bevat zonnegeel (E110). Zonnegeel kan allergische reacties veroorzaken.
- Dit middel bevat 2,28 microgram mg natriumbenzoaat (E211) in elke tablet. Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophoppingen van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel). Dit middel is echter niet bestemd voor gebruik bij neonaten.
- Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Bij gebruik van imipramine is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van buprenorfine of buprenorfine/naloxon, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</b>	RVG 50116	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 5 van 11</b>

De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en antihistaminica wordt versterkt, evenals de effecten van parasympathicolytica. Alcohol dient te worden vermeden. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd. Als tricyclische antidepressiva worden toegediend in combinatie met anticholinergica of antipsychotica met een anticholinergische werking, kunnen hyperexcitatie of delirium en aanvallen van glaucoom optreden.

De tricyclische antidepressiva hebben eigenschappen van klasse I antiarrhythmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met antiarrhythmica van deze klasse,  $\beta$ -receptorblokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calcium-instroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I antiarrhythmica 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. Omdat door tricyclische antidepressiva de bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyldopa, guanethidine, en clonidine (ook reserpine), kan worden verminderd en soms zelfs geheel kan worden opgeheven, dient men in geval van een gecombineerde behandeling met antihypertensiva die van een ander werkingstype te gebruiken, bijvoorbeeld diuretica of  $\beta$ -receptorblokkers.

Tricyclische antidepressiva kunnen de cardiovasculaire effecten van sympathicomimetica, zoals adrenaline, noradrenaline en amfetamine en die van neusdruppels en lokale anestetica, die sympathicomimetica bevatten, versterken.

Stoffen, die het mono-oxygenase enzymstelsel van de lever activeren (bijvoorbeeld orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, nicotine) kunnen de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva verlagen. Daarentegen kan de plasmaconcentratie van fenytoïne hoger worden, waardoor eveneens aanpassing van de dosis nodig is.

Cimetidine, een aantal antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazinederivaten) en alprazolam doen de plasmaconcentratie van imipramine stijgen, hetgeen een aanpassing van de dosis noodzakelijk kan maken. Zulke effecten zijn niet bekend van een combinatie met diazepam of ranitidine.

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

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

Tricyclische antidepressiva moeten bij voorkeur niet worden gecombineerd met MAO-remmers vanwege het gevaar van interacties. Imipramine mag niet eerder dan 14 dagen na het staken van of voorafgaande aan het gebruik van de MAO-remmer worden toegepast (zie rubriek 4.4). In beide gevallen moet de behandeling met imipramine of met de MAO-remmer voorzichtig begonnen worden waarna men de dosis langzaam laat stijgen tot de patiënt optimaal gestabiliseerd is (zie rubriek 4.4).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Over de effecten in de dierproef bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Imipramine mag tijdens de zwangerschap

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-07	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 14.2	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</i>	<i>RVG 50116</i>	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 6 van 11</b>

alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's van het gebruik van imipramine.

Imipramine gaat over in de moedermelk. Het gebruik tijdens het geven van borstvoeding moet worden vermeden. Wanneer toepassing tijdens de lactatieperiode noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt teneinde sedatieve effecten op het kind te vermijden.

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

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 beïnvloed worden door sedatie. Imipramine beïnvloedt de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen negatief.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

- eosinofilie, leukopenie, agranulocytose, purpura en trombocytopenie

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

- als gevolg van overgevoeligheidsreacties kan bronchospasme optreden en anafylactische/anafylactoïde reacties met of zonder shock, in het bijzonder bij astmatische patiënten
- geneesmiddelenkoorts

##### *Endocriene aandoeningen*

- SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

- toename van het lichaamsgewicht
- gewichtsafname

##### *Psychische stoornissen*

- er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met imipramine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4)
- toegenomen angst, agitatie, omslaan van depressie in hypomanie of manie, delirante symptomen, zoals confusie met desoriëntatie en hallucinaties (vooral bij geriatrische patiënten en lijdende aan de ziekte van Parkinson), activering van psychotische symptomen

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

- fijne tremor, vermoeidheid, slaperigheid, slaapstoornissen, tinnitus
- paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid
- epileptische aanvallen
- agressiviteit, ataxie, spraakstoornissen, myoclonus, zwakte, extrapiramidale verschijnselen, veranderingen van het EEG

##### *Oogaandoeningen*

- accommodatiestoornissen en wazig zien
- mydriasis

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</i>	<i>RVG 50116</i>	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 7 van 11</b>

#### *Hartaandoeningen*

- sinustachycardie, orthostatische hypotensie, klinisch relevante veranderingen van het ECG (T en ST veranderingen) bij patiënten met een gezond hart
- aritmieën, palpities, geleidingsstoornissen (verlenging van het QRS complex en het PR-interval, bundeltakblock)
- hypertensie, decompensatio cordis

#### *Bloedvataandoeningen*

- perifere vasospastische reacties

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

- alveolitis (pneumonie) met of zonder eosinofilie

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

- droge mond, constipatie
- misselijkheid, braken, anorexie
- stomatitis, laesies van de tong, abdominale klachten, paralytische ileus

#### *Lever- en galaandoeningen*

- hepatitis met of zonder icterus

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

- allergische reacties zoals uitslag en urticaria, zweten, “flushes”
- pruritus, petechiae, oedeem (gelokaliseerd of gegeneraliseerd), haaruitval, fotosensibiliteit
- huidhyperpigmentatie

#### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

- libido- en potentiestoornissen
- gynaecomastie, galactorroe

#### *Laboratoriumonderzoek*

- verhoogde gehalten aan transaminasen
- verhoging of verlaging van bloedsuikerwaarden

#### *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.

Hoewel niet indicatief voor een verslaving treden af en toe de volgende ongewenste verschijnselen op na een abrupte beëindiging van de behandeling: misselijkheid, braken, abdominale pijn, diarree, slapeloosheid, hoofdpijn, nervositeit en angst.

#### 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</i>	<i>RVG 50116</i>	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 8 van 11</b>

Omdat kinderen op acute overdosering met imipramine veel gevoeliger reageren dan volwassenen en er gevallen met fatale afloop gerapporteerd zijn moet alles in het werk worden gesteld om bij deze groep overdosering te voorkomen. Als overdosering onverhoopt toch optreedt, dient die met extra zorg te worden behandeld.

Hoge doses kunnen tijdelijke verwardheid, concentratiestoornis of voorbijgaande gezichtshallucinaties veroorzaken. Overdosering kan resulteren in slaperigheid, hypothermie, tachycardie en andere ritmestoornissen bijvoorbeeld bundeltakblok, ECG-tekenen van gestoorde geleiding, decompensatio cordis, verwijde pupillen, convulsies, ernstige hypotensie, stupor en coma.

Andere verschijnselen zijn agitatie, hyperactieve reflexen, spierstijfheid, braken, hyperpyrexie of één van de onder rubriek 4.8 vermelde reacties.

Iedere patiënt van wie men vermoedt dat hij een te hoge dosis heeft ingenomen, moet zo spoedig mogelijk in een ziekenhuis worden opgenomen. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Bij aankomst in het ziekenhuis moet de maag zo snel mogelijk worden geledigd door braken op te wekken, gevolgd door maagspoelen. Na het maagspoelen kan actieve koolstof toegediend worden. 20 – 30 g actieve koolstof kan toegediend worden elke 4 - 6 uur gedurende de eerste 24 - 48 uur na inname. Tevens wordt frequent toedienen van laxantia geadviseerd in verband met de vertraagde peristaltiek van middelen met anticholinerge activiteit.

Er moet een ECG worden gemaakt en indien een afwijking wordt geconstateerd, dient de hartfunctie van de patiënt nauwlettend te worden bewaakt. Zorg voor open luchtwegen en voldoende zuurstoftoevoer en regel de lichaamstemperatuur. Aangezien fysostigmine de kans op het optreden van convulsies verhoogt, wordt het gebruik hiervan ontraden.

Ter behandeling van een circulatoire shock en metabole acidose moeten de standaardmaatregelen worden genomen. Hartaritmieën kunnen worden behandeld met neostigmine, pyridostigmine of propranolol. Hartbewaking gedurende minstens vijf dagen is gewenst. Anticonvulsiva kunnen worden gegeven om convulsies op te heffen. Imipramine versterkt de centraal dempende werking maar niet de anticonvulsieve werking van barbituraten; daarom wordt in geval van convulsies een inhalatie-anestheticum, diazepam of paraldehyde aanbevolen. Dialyse is van geen waarde wegens de lage plasmaconcentraties van het geneesmiddel. Daar overdosering veelal bewust geschiedt, kunnen bepaalde patiënten tijdens de herstelfase met andere geneesmiddelen een zelfmoordpoging onderneemen.

Sterfte ten gevolge van bewuste of toevallige overdosering is bij deze categorie middelen voorgekomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-selectieve monoamine-heropnameremmers, ATC-code: N06AA02.

Imipramine is een tricyclisch antidepressivum. De effecten van imipramine berusten op een remming van de heropname van noradrenaline in de zenuwuiteinden van noradrenerge zenuwen. Ook de heropname van 5-hydroxytryptamine wordt geremd. Desipramine, een metabooliet van imipramine, is farmacologisch actief, maar minder potent dan imipramine. Imipramine is een competitieve antagonist van de 1- en 2-adrenoreceptor, de H1-receptor en de muscarinereceptor.

Desipramine is de belangrijkste actieve metabooliet van imipramine. Desipramine remt voornamelijk de heropname van noradrenaline in de synapsen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</b>	RVG 50116	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 9 van 11</b>

Imipramine 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). De werking begint in het algemeen pas na 1 - 2 weken merkbaar te worden.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Imipramine wordt na orale toediening snel en nagenoeg volledig vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van imipramine. De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 3,5 uur na inname bereikt. De actieve metabooliet desipramine bereikt zijn maximale plasmaconcentratie ongeveer 5 uur na inname. Imipramine ondergaat in hoge mate pre-systemisch metabolisme zodat de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 0,5 is. Van de ingenomen dosering wordt circa 50% pre-systemisch gemetaboliseerd.

### *Distributie en eiwitbinding*

Imipramine verdeelt zich snel over het hele lichaam; imipramine komt o.a. voor in de lever, hersenen, nieren, gal en urine in concentraties die aanzienlijk hoger zijn dan die in het bloed. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt tussen 30 en 60 l/kg lichaamsgewicht. De stof is erg goed vetoplosbaar hetgeen leidt tot een sterke opname in het weefsel. Bovendien wordt de stof in hoge mate gebonden aan eiwitten in het bloed: de eiwitbinding bedraagt 75 tot 95%. Imipramine en desipramine passeren de bloed-hersenbarrière en de placenta.

### *Kinetiek in steady-state*

Na herhaalde toediening van orale doses van 50 - 300 mg (gem. 100 mg) per dag aan 24 patiënten worden de volgende steady-state plasma concentraties gemeld: imipramine 10 - 110 ng/ml (gem. 50 ng/ml), desipramine 20 - 330 ng/ml (gem. 90 ng/ml). Therapeutische plasmaspiegels liggen tussen de 150 en 300 ng/ml (imipramine en desipramine).

### *Biotransformatie*

Imipramine ondergaat een uitgebreid first pass metabolisme in de lever. Imipramine wordt door de lever voor een belangrijk deel (20 - 70%) gedemethyleerd tot het farmacologisch actieve desipramine. De ratio van de plasmaconcentraties van imipramine/desipramine varieert van 0,1 - 3. Andere belangrijke metabole reacties omvatten hydroxylering op de 2 of 10-plaats gevolgd door conjugatie. De mate van hydroxylering op plaats 2 blijkt genetisch te zijn bepaald. Een groot aantal metaboolieten is geïdentificeerd in de urine en minder dan 10% van een dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Ongeveer 40% van de dosis wordt binnen 24 uur in de vorm van inactieve metaboolieten met de urine uitgescheiden, ongeveer 70% binnen 72 uur. Ongeveer 20% van een dosis wordt via de gal uitgescheiden met de faeces. De snelheid van het metabolisme kan dalen naarmate de leeftijd stijgt. Dit kan bij oudere patiënten een aanpassing van de dosering noodzakelijk maken.

### *Eliminatie*

De plasmahalfwaardetijd van imipramine varieert tussen 8 en 20 uur en van desipramine tussen 10 en 35 uur. De plasmahalfwaardetijd wordt aanzienlijk verlengd in geval van overdosering en is ook langer bij kinderen en bejaarden. De extractie-ratio in de lever is ongeveer 0,5 (variërend tussen 0,2 en 0,7). De gevonden variatie is het gevolg van genetische verschillen in de snelheid waarmee personen imipramine kunnen demethyleren.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</i>	<i>RVG 50116</i>	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 10 van 11</b>

#### *Concentratie-effect-relatie*

Een optimaal antidepressief effect treedt op bij een plasmaspiegel van imipramine plus desipramine van 150 - 300 ng/ml, een waarde boven 400 - 600 ng/ml wordt als toxisch beschouwd.

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

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

aardappelzetmeel  
povidon K25 (E1201)  
polyethyleenglycol  
magnesiumstearaat (E470b)  
talk (E553b)  
microkristallijne cellulose (E460)  
hydroxypropylmethylcellulose (E464)  
propyleenglycol (E1520)  
calciumcarbonaat (E170)  
saccharose  
methylparahydroxybenzoaat (E218)  
titaandioxide (E171)  
arabische gom (E414)  
natriumbenzoaat (E211)  
zonnegeel (E110)  
ijzeroxide (E172)  
natriumcarbonaat (E500)  
macrogolglycerol ricinoleaat  
montanglycolwas

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

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

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

PP-potten à 30, 50, 100, 200, 250, 500 of 1000 omhulde tabletten.

PVC/aluminium blisterverpakking: 60 tabletten verpakt in een kartonnen doos met 6 blisterverpakkingen van ieder 10 tabletten en 50 tabletten in EAV-verpakking.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Imipramine HCl CF 25 mg, omhulde tabletten</i>	<i>RVG 50116</i>	
Imipraminehydrochloride 25 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 11 van 11</b>

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 50116

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 1992  
Datum van laatste verlenging: 20 november 2012

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 31 augustus 2021

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> HS	<b>Rev.</b> 14.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------