

1. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**  
Imipramine HCl ratiopharm 25 mg, dragees.
2. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**  
Per dragee: 25 mg imipraminehydrochloride.
3. **FARMACEUTISCHE VORM**  
Dragee.
4. **KLINISCHE GEGEVENS**

#### 4.1 **Therapeutische Indicaties**

Imipramine HCl is bedoeld ter behandeling van:

- een episode van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken
- enuresis nocturna.

#### 4.2 **Dosering en wijze van toediening**

##### Bij depressie

Volwassenen: aanvangsdosering 1-3 dragees per dag; vervolgens verhogen met 1 dragee tot 6-8 dragees per dag.

Dit produkt is ongeschikt voor de behandeling van bejaarden.

##### **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. Wanneer dan na nog eens 2-4 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.

Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste 4 weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren.

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

##### Bij enuresis nocturna

Kinderen vanaf 7 jaar: voor het slapen gaan 1 à 2 dragees.

##### **Behandelingsduur**

Na 2 maanden moet de dosering verlaagd worden en na enige tijd dient de behandeling gestaakt te worden.

De voorgeschreven hoeveelheid innemen met een half glas water, eventueel met wat voedsel. De dragees heel door-slikken.

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

- overgevoeligheid voor tricyclische anti-depressiva uit de groep van dibenzazepinederivaten

-acuut myocardinfarct.

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij:

- Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

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.

- epilepsie en organisch hersensyndroom
- lever- of nierfunctiestoornissen
- mictiestoornissen (bijv. prostaathypertrofie)
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct in verband met inductie van aritmien, verlenging van de geleidingstijd e.d.
- lage bloeddruk
- hyperthyreoïdie
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

Verder moet rekening worden gehouden met:

Een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.

- Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase.
- In verband met kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt worden meegegeven.
- Indien zich keelpijn, koorts en symptomen van influenza in de eerste tien weken van de

behandeling voordoen, verdient het sterk aanbeveling het bloedbeeld te controleren in verband met mogelijke agranulocytose.

- Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen.
- Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

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

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

Imipramine heeft de eigenschappen van klasse I anti-arrhythmica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-arrhythmica van deze klasse, betareceptorblokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I anti-arrhythmica en gelijktijdig kalium-uitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serumkaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen te worden gehouden. De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyldopa en clonidine (ook reserpine), kan worden verminderd. Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van imipramine. Anderzijds remmen o.a. cimetidine en een aantal antipsychotica dit metabolisme.

Imipramine kan in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreodie. Overigens kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken. Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek.

Imipramine moet bij voorkeur niet worden gecombineerd met MAO-remmers vanwege het gevaar van interacties. Het gevaar bestaat hiervoor tot ongeveer 14 dagen na het staken van de behandeling met een MAO-remmer.

#### **4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding**

##### **Gebruik bij zwangerschap**

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.

Het gebruik tijdens de zwangerschap wordt ontraden, tenzij de arts dit nadrukkelijk adviseert.

##### **Gebruik tijdens borstvoeding**

Imipramine gaat over in de moedermelk. Het gebruik tijdens het geven van borstvoeding dient daarom te worden vermeden.

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

Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortduring 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.

#### **4.8 Bijwerkingen**

- orthostatische hypotensie
- tachycardie
- prikkelgeleidingsstoornissen, soms overgaand in aritmieën of hartblock
- verminderde contractiliteit
- sedatie
- verwardheid, agitatie, soms overgaand in delier of centraal anticholinerg syndroom
- manie; soms zijn gemeld insulten, tremor, myoclonus, agressieve uitbarstingen, verergering van wanen en expressieve afasie
  
- droge mond
- visus-/accomodatiestoornissen, soms glaucoom
- obstipatie, af en toe komen voor darmperforatie, paralytische ileus en hiatus hernia
- misselijkheid, braken, soms diarree
- maagdarmspasmen
- mictiestoornissen, soms overgaand in volledige urineretentie
- vertraagd orgasme bij vrouwen
- ejaculatiestoornissen
- verminderde potentie
- gewichtstoename, incidenteel verstoorde secretie van ADH
- eosinofilie, leukopenie, zelden agranulocytose
- diffuse enzymverhogingen, soms intrahepatische cholestase
- transpiratie
- exantheem is af en toe gemeld.

##### 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.

Een aantal verschijnselen kan ook een symptoom van een depressie zijn, zoals geremdheid, droge mond, obstipatie, tremor en duizeligheid.

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met Imipramine HCl ratiopharm of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### **4.9 Overdosering**

##### Symptomen

Opwinding, rusteloosheid, hallucinaties, ataxie, dysartrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma. Hypo- of hyperreflexie. Ademhalingsdepressie, hypoxie, hypo- of hyperthermie, hypotensie.

Anticholinerge effecten: mydriasis, droge warme huid, droge slijmvliezen, verminderde

darmperistaltiek, urineretentie, tachycardie.

Daarnaast kunnen ernstige cardiale symptomen optreden, zoals supraventriculaire of ventriculaire ritmestoornissen, geleidingsstoornissen en afname van de contractiliteit met als mogelijk gevolg cardiogene shock.

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

### Behandeling

In verband met de ernst van de intoxicatie is opname noodzakelijk op een intensive care-afdeling.

Indien mogelijk de patiënten laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Maagspoelen kan ook langer dan 12 uur na inname nog zinvol zijn. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen. Daarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans in de maag achterlaten.

In verband met de entero-enterale kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald.

De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend.

Indien nodig kan dopamine of isoprenaline worden gegeven. Toediening van lidocaïne of propranolol bij ectopische ritmestoornissen kan gevaarlijk zijn, aangezien bij latere progressie van de intoxicatie een derdegraad AV-block kan ontstaan. De patiënt kan dan overlijden ten gevolge van onderdrukking van ectopische foci. Alleen bij zeer ernstige ritmestoornissen kunnen anti-arrhythmica worden toegepast.

Aangezien fysostigmine de kans op het optreden van convulsies verhoogt, wordt het gebruik hiervan ontraden.

Bij convulsies kan diazepam worden toegediend.

Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet zinvol, aangezien tricyclische antidepressiva o.a. een zeer groot verdelingsvolume hebben.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

#### Algemeen

Imipramine is een tricyclisch antidepressivum.

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: interesse verlies, suïcidale gedachten en dagschommeling ('s avonds een betere stemming dan 's morgens). De werking begint over het algemeen pas na 1-2 weken merkbaar te worden.

#### Farmacodynamiek

Imipramine remt voornamelijk de heropname van serotonine, de metaboliëten werken sterker remmend op de heropname van noradrenaline.

Imipramine heeft een duidelijk antihistaminerg en anticholinerg effect.

Desipramine is de belangrijkste actieve metaboliet van imipramine. Het remt voornamelijk de heropname van noradrenaline, de anticholinerge en sederende activiteit is relatief zwak.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### absorptie:

Na orale toediening wordt imipramine snel en volledig geabsorbeerd.

Maximale plasmaspiegels worden binnen 2 uur na in nemen bereikt, na intramusculaire toediening binnen 30 minuten.

### distributie:

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 95%.

Zowel imipramine als desipramine gaan over in de moedermelk.

### biotransformatie:

Imipramine wordt tijdens de eerste passage door de lever voor een belangrijk deel gedemethyleerd tot het farmacologisch actieve desipramine.

De verhouding van de plasmaconcentraties van imipramine/ desipramine varieert van 0,1-3.

De plasmahalfwaardetijd is gemiddeld 8 uur en varieert van 4-18 uur.

### eliminatie:

Ongeveer 40% van de dosis wordt binnen 24 uur in de vorm van inactieve metabolieten met de urine uitgescheiden, ongeveer 70% binnen 72 uur. Een kleine hoeveelheid wordt in de gal en met de faeces uitgescheiden.

Een optimaal antidepressief effect treedt op bij een plasmaspiegel van imipramine plus desipramine van 0,15-0,3 mg/l. Toxische spiegels liggen boven 0,4 mg/ml.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Acaciae gummi  
Calcii carbonas  
Eudragit E 100  
Lactosum  
Magnesii stearas  
Maydis amyllum  
Methylis parahydroxy benzoas  
Opaglos 6000  
Opalux AS-3609, bruin  
Polyvinylpyrrolidonum  
Primojel (Sodium Starch Glycolate)  
Saccharum  
Talcum  
Titanii dioxidum

- 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**  
Niet bekend.
- 6.3 Houdbaarheid**  
5 jaar bij kamertemperatuur (15-25°C) in polypropyleen kokers en in PVC/Al strips.  
Het geneesmiddel kan worden gebruikt tot de op de verpakking vermelde datum.
- 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**  
Droog, bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren in de goed gesloten, originele verpakking.
- 6.5 Aard en inhoud van de verpakking**  
Koker met 1000 dragees.  
Doosje met 50 (10 doordrukstrips à 5) dragees (EAV-verpakking).
- 6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**  
Niet van toepassing.
- 7. Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**  
ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland
- 8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**  
In het register ingeschreven onder RVG 50117
- 9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning**  
27 oktober 1992
- 10. Datum van herziening van de samenvatting**  
Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1&6.7: **14 februari 2005**  
Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4&4.8: **8 april 2008**  
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: **19 juli 2010**