

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tofranil 10 mg omhulde tabletten
Tofranil 25 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een omhulde tablet bevat 10 of 25 mg imipraminehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect

Een omhulde tablet bevat 17,25 mg lactose en 16,5 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Depressies van verschillende oorsprong waarbij een medicamenteuze therapie aangewezen is.

Kinderen en adolescenten

Enuresis nocturna (te wijten aan functionele blaasstoornissen, na uitsluiting van een organische aandoening en als de andere behandelingen of methoden ondoeltreffend zijn gebleken, en enkel bij kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar).

Er is geen ervaring met het gebruik van Tofranil in geval van enuresis nocturna bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Bij kinderen en adolescenten werd de veiligheid en doeltreffendheid van Tofranil voor de behandeling van alle vormen van depressie niet voldoende aangetoond. Daarom wordt het gebruik van Tofranil bij kinderen en adolescenten (0-17 jaar) bij deze indicaties niet aanbevolen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tijdens de behandeling moet de patiënt onder medisch toezicht gehouden worden.

De dosering moet individueel bepaald worden en aangepast aan de toestand van de patiënt.

Het antidepressief effect treedt pas in na 2 à 3 weken.

Principieel dient men alles in het werk te stellen om een optimaal effect te bereiken met zo laag mogelijke dosissen en de posologie voorzichtig op te drijven, dit in het bijzonder bij de behandeling van bejaarden of adolescenten die meestal sterker op Tofranil reageren dan patiënten van andere leeftijdsgroepen. Tijdens de ganse duur van de behandeling met Tofranil moeten de doeltreffendheid en de tolerantie van nabij gevolgd worden.

Volwassenen

Depressies van verschillende oorsprong - Ambulante patiënten

De behandeling instellen met 25 mg 1 tot 3 maal per dag. De dagdosis geleidelijk verhogen tot 150 - 200 mg. Deze dagdosis moet bereikt zijn bij het einde van de eerste week en wordt behouden totdat duidelijke verbetering opgetreden is. De daarna toe te dienen onderhoudsdosis, die individueel moet bepaald worden door middel van een geleidelijk dalende posologie, bedraagt gewoonlijk 50 - 100 mg per dag.

Depressies van verschillende oorsprong - Gehospitaliseerde patiënten

De behandeling instellen met 25 mg driemaal per dag. De dagdosis verhogen met 25 mg elke dag, tot een dagdosis van 200 mg. Deze wordt behouden tot men verbetering merkt van de depressieve toestand. In ernstige gevallen mag de dosis verhoogd worden tot 100 mg driemaal per dag. Na duidelijke verbetering moet de onderhoudsdosis bepaald worden in functie van de individuele behoeften van de patiënt. Meestal bedraagt deze dosis 100 mg per dag.

Bejaarden

Bij **bejaarden** wordt de behandeling ingesteld met 1 omhulde tablet van 10 mg per dag. Deze dosis wordt in de loop van de volgende 10 dagen geleidelijk verhoogd zodat op de tiende dag een optimale dagdosis van 30-50 mg wordt bereikt. Deze dosis moet behouden blijven tot het einde van de behandeling.

Kinderen en adolescenten

Enuresis nocturna te wijten aan functionele blaasstoornissen (na uitsluiting van organische oorzaken en indien andere methoden faalden)

Minimum leeftijd: 6 jaar.

Startdosis: 2-3 omhulde tabletten van 10 mg per dag voor kinderen van 6 tot 8 jaar; 1-2 omhulde tabletten van 25 mg per dag voor kinderen van 9 tot 12 jaar; 1-3 omhulde tabletten van 25 mg per dag voor oudere kinderen. De hoogste dosis voorgesteld voor elke leeftijdsgroep en tevens ook de maximale dosis moet voorbehouden worden aan gevallen die na een week behandeling nog geen volledig bevredigend resultaat bereikten.

Uitgedrukt op basis van het lichaamsgewicht, bedraagt de gebruikelijke aanbevolen dagdosis 0,9 tot 1,5 mg/kg.

Het geneesmiddel wordt toegediend in één enkele dagdosis, na het avondmaal. Aan kinderen die vroeg in de nacht bedwateren mag een deel van de dosis reeds om 4u 's namiddags worden toegediend. Eens het gewenste resultaat bereikt is, wordt de behandeling gedurende 1 tot 3 maanden voortgezet, met een geleidelijke daling van de posologie. De onderhoudsdosissen bedragen: 1-2 omhulde tabletten van 10 mg per dag voor kinderen van 6 tot 8 jaar; 1 omhulde tablet van 25 mg per dag voor kinderen van 9 tot 12 jaar; 1-2 omhulde tabletten van 25 mg per dag voor oudere kinderen.

Ontwenning

Het is aanbevolen om de imipramine dosis geleidelijk te verminderen wanneer behandeling niet langer nodig is.

Leverfunctiestoornis

Tricyclische antidepressiva moeten met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met vergevorderde leverziekte (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' en rubriek 5.2 'Farmacokinetische eigenschappen')

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende overgevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de dibenzazepine groep.

Recent myocardinfarct, geleidingsstoornissen en antecedenten hiervan.

Men moet vermijden Tofranil samen met of binnen 14 dagen vóór of na de inname van een MAO-remmer toe te dienen (zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie'). Ook een gelijktijdige behandeling met selectieve en reversibele MAO-A-inhibitoren, zoals moclobemide, is tegenaangewezen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Tricyclische antidepressiva mogen niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar. Studies uitgevoerd bij depressie bij kinderen behorend tot deze

leeftijdsgroep hebben de werkzaamheid van deze klasse van geneesmiddelen niet aangetoond. Studies met andere antidepressiva, met name selectieve serotonine-heropnameremmers, hebben het risico op zelfmoord, zelfverwonding en vijandigheid die gekoppeld zijn aan deze geneesmiddelen benadrukt. Dit risico kan ook optreden bij tricyclische antidepressiva.

Als, in het geval van klinische noodzaak, de beslissing om een kind of een adolescent met imipramine te behandelen toch wordt genomen, moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd om ervoor te zorgen dat elk optreden van suïcidale symptomen wordt vastgesteld.

Bovendien zijn tricyclische antidepressiva geassocieerd met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle drie de leeftijdsgroepen. Er moet rekening worden gehouden met het feit dat langetermijngegevens over de veiligheid met betrekking tot groei, rijping en cognitieve en gedragsontwikkeling bij adolescenten en kinderen niet beschikbaar zijn.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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 psychiatrische aandoeningen, waarvoor imipramine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico om zelfmoord-gerelateerde gedragingen. Bovendien kunnen deze aandoeningen co-morbide zijn met een ernstige depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen waargenomen bij de behandeling van patiënten met een ernstige depressieve stoornis moeten daarom ook in acht genomen worden bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

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

Bij deze patiënten kan een wijziging in het therapeutisch regime overwogen worden, met inbegrip van de mogelijkheid om de behandeling te staken, voornamelijk als deze veranderingen ernstig zijn, als er sprake is van een plotse aanvang, of als de patiënt deze symptomen niet eerder vertoonde (zie ook 'Stopzetting van de behandeling' in rubriek 4.4).

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 dosisverhogingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten gewaarschuwd worden voor de behoefte voor het opvolgen van klinische verergering, zelfmoordgedrag en -gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en moeten medische advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

Tofranil moet in de laagste effectieve dosis voor die patiënt worden voorgeschreven om het risico op overdosering te verlagen.

Andere psychiatrische effecten

Bij talrijke patiënten met paniekaanvallen nemen de angstsymptomen toe bij het begin van de behandeling met tricyclische antidepressiva. Deze paradoxale initiële toename van angst is meer uitgesproken tijdens de eerste dagen van de behandeling en verdwijnt doorgaans na twee weken.

Bij schizofrene patiënten behandeld met tricyclische antidepressiva, werd af en toe een activatie van de psychose waargenomen.

Ook werden hypomanische of manische episoden gemeld bij patiënten met bipolaire affectieve stoornissen die tijdens een depressieve fase werden behandeld met een tricyclisch antidepressivum. In

dergelijke gevallen kan het nodig zijn de dosis te verlagen of de toediening van het geneesmiddel te onderbreken en een antipsychoticum toe te dienen. Na verdwijning van deze episoden kan men zo nodig de behandeling met Tofranil in lage dosis hervatten.

Bij voorbeschikte of bejaarde patiënten kunnen tricyclische antidepressiva medicamenteuze psychosen (delirium) veroorzaken, vooral 's nachts en het gebruik van geneesmiddelen met een anticholinerg effect kunnen ook aan deze stoornissen bijdragen. Deze stoornissen verdwijnen enkele dagen na de stopzetting van het geneesmiddel.

Cardiale en vasculaire stoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, met name cardiovasculaire insufficiëntie of ritmestoornissen, hartfalen, geleidingsstoornissen, cardiomyopathie en bij bejaarden te wijten aan de tachycardie en hypotensieve effecten van deze klasse van producten. Bij dergelijke patiënten zowel als bij bejaarden dient de hartfunctie gecontroleerd en het ECG gevolgd te worden.

Geïsoleerde gevallen van QTc-verlenging en zeer zeldzame gevallen van ventriculaire tachycardie en plotse onverklaarbare dood zijn voorgekomen bij suprathérapeutische doses Tofranil. Deze gevallen kwamen hoofdzakelijk voor in combinatie met een overdosis, maar volgens enkele rapporten ook bij comedatie die zelf kan leiden tot een verlengde QTc-interval (bvb. thioridazine).

Wanneer samen gebruikt met medicatie die het lange QT syndroom/torsades de pointes kan veroorzaken, kan het het risico op het lange QT syndroom of de ontwikkeling van torsades de pointes verhogen. Daarom mag het niet gebruikt worden met deze types medicatie.

Aanbevolen wordt de bloeddruk te controleren alvorens een behandeling met Tofranil in te stellen, omdat patiënten met orthostatische hypotensie of een instabiele bloedsomloop een bloeddrukval kunnen vertonen.

Men dient ook bijzondere aandacht te schenken aan kinderen met aangeboren hartafwijkingen, dit om de mogelijkheid tot optreden van ritmestoornissen uit te sluiten.

Serotoninesyndroom

Vanwege het serotonerge toxiciteitsrisico wordt aangeraden de voorgestelde doses te volgen, en als andere serotonerge middelen gelijktijdig gebruikt worden, de doses voorzichtig te verhogen. In situaties waar imipramine selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI), serotonine en noradrenaline heropname inhibitoren (SNRIs) gelijktijdig gebruikt worden met tricyclische antidepressiva of andere serotonerge medicatie zoals lithium of buprenorfine, kan het serotonine syndroom met symptomen zoals hyperpyrexie, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen zoals myoclonus, veranderde geestelijke toestand zoals agitatie, toevallen, delirium en coma en/of gastro-intestinale symptomen voorkomen (zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

Als een gelijktijdige behandeling met serotonerge medicatie zoals buprenorfine bevattende middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

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 mag Tofranil slechts met de grootste voorzichtigheid worden gebruikt bij epileptici of patiënten met voorbeschikkende factoren daarvoor zoals een hersenletsel ongeacht de etiologie, gelijktijdige behandeling met neuroleptica, ontwennen van alcohol of anti-epileptica (bijv. benzodiazepines). Het optreden van convulsies blijkt dosisafhankelijk te zijn. Bijgevolg mag de totale aanbevolen dagdosis niet worden overschreden. Als convulsieve aanvallen optreden, moet de arts na een analyse van de baten-risico's bij gevoelige patiënten, stopzetting van de imipramine therapie overwegen.

Zoals met de andere tricyclische antidepressiva mag een gelijktijdige behandeling met Tofranil en elektroshocktherapie enkel gebeuren onder strikt medisch toezicht.

Anticholinerge effecten

Omwille van zijn anticholinerge eigenschappen dient Tofranil met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van antecedenten van verhoogde intra-oculaire druk, gesloten-hoek glaucoom of urineretentie (bijv. prostaataandoeningen).

Door hun anticholinerge eigenschappen kunnen tricyclische antidepressiva de traansecretie verminderen en een accumulatie van slijm veroorzaken, wat het epitheel van de cornea kan beschadigen bij contactlensdragers.

Nier- en leverinsufficiëntie/ziekte

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van tricyclische antidepressiva aan patiënten met een ernstige lever- of nieraandoening of aan patiënten met bijnier tumoren (bijv. feochromocytoom, neuroblastoom), omwille van het risico op hypertensieve opstoten. Periodieke opvolging van de hepatische enzymspiegels bij patiënten met een leverstoornis is aangeraden.

Hyperthyroïdie

Voorzichtigheid is geboden in geval van hyperthyroïdie of bij schildklier substitutietherapie omwille van de kans op cardiovasculaire nevenwerkingen.

Constipatie

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

Tandcariës

Bij langdurige behandelingen met tricyclische antidepressiva werd een toename van tandcariës gerapporteerd. In geval van een langdurige behandeling wordt een regelmatig tandonderzoek aanbevolen.

Bejaarden

Voorzichtigheid is geboden bij bejaarden met een grotere gevoeligheid voor orthostatische hypotensie, sedatie en potentiële prostaathypertrofie.

Aantal witte bloedcellen

Hoewel veranderingen van de leukocytenformule slechts in uitzonderlijke gevallen met Tofranil werden gerapporteerd, wordt toch aanbevolen de bloedformule regelmatig te controleren en de patiënt te volgen op symptomen, zoals koorts en keelpijn, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en bij een langdurige behandeling. Gezien het gebruik van tricyclische antidepressiva in zeldzame gevallen gepaard kan gaan met agranulocytose, is het raadzaam bloedanalyses met differentiële formule uit te voeren, vooral in geval van koorts, keelpijn en andere symptomen gepaard gaand met een infectie van het influenzatype.

Anesthesie

Vóór een algemene of lokale anesthesie dient de anesthesist te worden ingelicht dat de patiënt wordt behandeld met Tofranil (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 het optreden van bepaalde symptomen – hoofdpijn, malaise, vertigo, nausea, angst, slaapstoornissen (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen' voor een beschrijving van de risico's bij stopzetten van Tofranil).

Lactose en sucrose

Tofranil 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 dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Het is niet aanbevolen alcoholische dranken te nuttigen tijdens de behandeling met Tofranil.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

MAO-remmers: Indien het gebruik van Tofranil aangewezen is na een behandeling met een MAO-remmer, is het absoluut noodzakelijk een interval van tenminste 14 dagen in acht te nemen vooraleer de therapie te starten, (omwille van het risico op ernstige reacties, zoals een hypertensieve opstoot, hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, epilepsie-aanval, delirium en coma). Hetzelfde geldt wanneer een MAO-remmer wordt toegediend na een voorafgaande behandeling met Tofranil. In beide gevallen moet de behandeling met Tofranil of de MAO-remmer in lage doses worden ingesteld; de dosis kan dan zeer geleidelijk worden verhoogd en de effecten moeten worden opgevolgd.

Er zijn gegevens die suggereren dat tricyclische antidepressiva slechts 24 uur na een reversibele MAO-A-remmer, zoals moclobemide, mogen worden toegediend. Maar wanneer de MAO-A-remmer na een tricyclisch antidepressivum wordt voorgeschreven, moet een vrij interval van twee weken in acht worden genomen.

Selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI's): De gelijktijdige toediening kan leiden tot bijkomende effecten op het serotoninerge stelsel. SSRI's zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline of citalopram zijn krachtige CYP2D6 remmers. Fluvoxamine is een krachtige CYP1A2 remmer en een middelmatige remmer van CYP2D6. Daarom kan het gebruik van SSRI's samen met imipramine een blootstelling aan verhoogde plasmaspiegels van imipramine veroorzaken, met bijhorende bijwerkingen. Daarom kan een dosisaanpassing van imipramine noodzakelijk zijn.

Andere serotonerge middelen: Gelijktijdige toediening kan bijkomende effecten in het serotonerge systeem veroorzaken. In situaties waar imipramine en andere SNRIs gelijktijdig gebruikt worden met tricyclische antidepressiva of andere serotonerge medicatie zoals lithium, kan het serotonine syndroom voorkomen (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Bij gebruik van imipramine is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van buprenorfine bevattende middelen, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Centraal werkende depressiva: Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten versterken van alcohol en andere centraal werkende depressiva (bijv. barbituraten, benzodiazepines en algemene anaesthetica).

Neuroleptica: De gelijktijdige toediening kan de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva verhogen, de convulsiedrempel verlagen en het aantal epilepsie-aanvallen verhogen. De combinatie met thioridazine kan ernstige hartritmestoornissen veroorzaken.

Orale, antifungale Terbinafine: Gelijktijdige toediening van imipramine met terbinafine, die een krachtige CYP2D6 remmer is, kan een toename in imipramine en desipramine blootstelling en accumulatie veroorzaken. Daarom kan een dosisaanpassing van imipramine noodzakelijk zijn wanneer het samen met terbinafine wordt toegediend.

Centraal werkende antihypertensiva: Tofranil kan de effecten van centraal werkende antihypertensiva (guanethidine, bètanidine, reserpine, clonidine en alfa-metyldopa) verminderen of opheffen. Patiënten die een antihypertensivum moeten krijgen, dienen dus te worden behandeld met een antihypertensivum van een andere therapeutische klasse (bijv. diuretica, vasodilatoren of bèta-blokkers).

Anticoagulants: Tricyclische antidepressiva kunnen het antistollingseffect van coumarinederivaten potentiëren door hun metabolisatie in de lever te verhinderen. Daarom is zorgvuldige opvolging van de INR raadzaam.

Anticholinergica: Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten van anticholinergica (bijv. fenothiazinen, anti-Parkinsonmiddelen, antihistaminica, atropine, biperideen) op de ogen, het CZS, de darmen en de blaas versterken.

Sympathicomimetica: Tofranil kan de cardiovasculaire effecten van sympathicomimetica zoals adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefrine (bijv. lokale anesthetica) versterken. Hypertensieve crisis werd gerapporteerd met de combinatie van levodopa en tricyclische antidepressiva (imipramine en amitriptyline), die verdwenen na het stopzetten van het tricyclische antidepressivum. Associatie van imipramine met L-dopa maakt het begin van hypotensie of hartritme stoornissen gemakkelijker.

Kinidine: Tricyclische antidepressiva mogen niet worden gecombineerd met anti-aritmica van het kinidine-type.

Leverenzymen-inductoren: Leverenzym-inductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, nicotine en orale anticonceptiva) kunnen het metabolisme van imipramine versnellen en zijn plasmaconcentratie verlagen en daardoor de therapeutische werking ervan verminderen. De plasmaspiegels van fenytoïne en carbamazepine kunnen toenemen, evenals de overeenstemmende ongewenste effecten. Bijgevolg kan het noodzakelijk zijn de dosis van deze geneesmiddelen aan te passen.

Cimetidine, methylfenydaat, haloperidol: Deze geneesmiddelen kunnen de plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva verhogen. Daarom moet de dosis van deze laatste te worden verlaagd.

Oestrogenen: Er zijn aanwijzingen dat oestrogenen soms paradoxaal de effecten van Tofranil verminderen, terwijl de toxiciteit ervan wordt verhoogd.

Geneesmiddelen die verlenging van het QTc interval induceren: Verlenging van het QTc interval en de inductie van “torsade de pointes” tachycardie kan het resultaat zijn van gecombineerde toediening van imipramine met middelen die het QTc interval kunnen verlengen (bijv. Thioridazine, cisapride, cotrimoxazole) (zie rubriek 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’).

Calciumkanaalblokkers: Verapamil en diltiazem kunnen de imipramine plasmaspiegels verhogen als gevolg van een interferentie met het imipramine-metabolisme.

Bètablokkers: Labetalol en propranolol verhogen de plasmaconcentratie van imipramine.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgaande op ervaring met mensen, bestaat de verdenking dat imipramine ontwikkelingsstoornissen veroorzaakt bij toediening tijdens de zwangerschap. Omdat er geïsoleerde meldingen zijn van een mogelijk verband tussen het gebruik van tricyclische antidepressiva en bijwerkingen op de foetus (ontwikkelingsstoornissen), moet een behandeling met Tofranil vermeden worden tijdens de zwangerschap, behalve als de verwachte voordelen van het geneesmiddel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen.

Pasgeborenen met moeder onder Tofranil tot de bevalling, vertoonden tijdens de eerste uren of dagen dervingsymptomen zoals dyspnoe, lethargie, prikkelbaarheid, spastisch colon, hypotensie of hypertensie, tremor of krampen. De toediening van Tofranil zou, indien mogelijk, geleidelijk afgebouwd moeten worden minstens 7 weken vóór de theoretische bevallingsdatum. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3 ‘Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek’).

Borstvoeding

Imipramine en zijn metaboliet demetylimipramine komen in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Daarom dient Tofranil, indien mogelijk, geleidelijk te worden stopgezet ofwel dient men de moeder aan te raden geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Patiënten die Tofranil nemen, dienen te worden gewaarschuwd voor het mogelijke optreden van wazig zicht, slaperigheid, sedatie, duizeligheid en gevoelloosheid of andere centrale symptomen (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen'). In dat geval mogen ze geen wagen besturen, geen machines bedienen noch enige andere activiteit waarbij alertheid vereist is. Men moet de patiënten ook inlichten dat alcohol en sommige geneesmiddelen waarschijnlijk deze effecten kunnen versterken (zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen verdwijnen tijdens het verloop de behandeling of na als reactie op een dosisverlaging. Ze staan niet noodzakelijk in verhouding tot de plasmaspiegels van het geneesmiddel of tot de toegediende dosis. Vaak is het moeilijk sommige bijwerkingen te onderscheiden van de symptomen van een depressieve toestand, zoals vermoeidheid, asthenie, slaapstoornissen, rusteloosheid, agitatie, angst, constipatie en droge mond.

Men zet de behandeling met Tofranil stop, indien ernstige neurologische of psychische reacties optreden. Bejaarden zijn bijzonder gevoelig voor de anticholinerge, neurologische, psychische en cardiovasculaire effecten. Het gebeurt dat bejaarde patiënten geneesmiddelen minder goed kunnen metaboliseren en elimineren, wat bij therapeutische doses aanleiding kan geven tot te hoge plasmaconcentraties.

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 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) zeer zelden ($< 1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Myelosuppressie (met leukopenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie)

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Anafylactische reactie

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: Inadequate antidiuretische hormoonsecretie (IADHS)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Gewichtstoename

Vaak: Anorexia

Psychische stoornissen

Vaak: Rusteloosheid, confusie, delirium, desoriëntatie, hallucinaties, angst, agitatie, manie, hypomanie, stoornissen van het libido, slaapstoornissen

Zelden: Psychotische stoornissen

Zeer zelden: Agressie

Niet bekend: Suicidaal gedrag, suicidale ideevorming
Er zijn gevallen van suicidale gedachten en gedrag gemeld tijdens de behandeling met imipramine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Tremor
Vaak:	Duizeligheid, hoofdpijn, sedatie, slaperigheid, paresthesieën
Zelden:	Convulsies
Zeer zelden:	Myoclonie, extrapyramidale stoornissen, ataxie, spraakstoornissen, serotonine syndroom (bij gecombineerde behandeling)
Niet bekend	Dysgeusie, syncope

Oogaandoeningen

Vaak:	Wazig zicht, visuele accommodatiestoornissen, verminderde tranenvloed
Zeer zelden:	Mydriase, glaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden:	Tinnitus
--------------	----------

Hartaandoeningen

Zeer vaak:	Sinustachycardie
Vaak:	Aritmieën, palpities, geleidingsstoornissen (bvb. verbreding van het QRS-complex, bundeltakblok, PQ-veranderingen)
Zeer zelden:	Hartfalen, ventriculaire aritmie, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie, torsades de pointes

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak:	Warmteopwellingen, orthostatische hypotensie
Zeer zelden:	Vasospasme

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden:	Allergische alveolitis (met of zonder eosinofilie)
--------------	--

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Droge mond, constipatie
Vaak:	Nausea, braken
Zeer zelden:	Paralytische ileus, stomatitis, abdominale stoornissen, ulceratie van de tong, tandcariës

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:	Hepatitis (met of zonder icterus)
--------------	-----------------------------------

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak:	Hyperhidrose
Vaak:	Allergische dermatitis, rash, urticaria
Zeer zelden:	Pruritis, petechiae, pruritis, fotosensibilisatie, alopecie, hyperpigmentatie van de huid

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak:	Mictiestoornissen
Zeer zelden:	Urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak:	Impotentie
Zeer zelden:	Vergrote borsten, gynaecomastie, galactorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:	Moeheid
Zeer zelden:	Asthenie, oedemen (gelokaliseerde of veralgemeende), pyrexie, plotse dood

Onderzoeken

Zeer vaak	Abnormaal electrocardiogram (bijv. Veranderingen in ST en T golf)
-----------	---

Vaak	Abnormale leverfunctietesten
Zeer zelden	Abnormale bloedglucose, verminderd gewicht, abnormaal electroencefalogram, verlengd QT electrocardiogram, verhoogde bloeddruk

Dervingssymptomen

Na het plots stopzetten van de behandeling of na een plotse vermindering van de dosis kunnen de volgende symptomen zich occasioneel voordoen: nausea, braken, abdominale pijn, diarree, insomnie, hoofdpijn, nervositas, prikkelbaarheid, vertigo, malaise en angst (zie rubriek 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik’ en rubriek 4.2 ‘Dosering en wijze van toediening’).

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogd risico op botfracturen zien bij patiënten die selectieve serotonine heropname remmers (SSRI) en tricyclische antidepressiva (TCA) innemen. Het mechanisme dat voor dit risico verantwoordelijk is, is niet bekend.

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

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De tekenen en de symptomen van overdosering met Tofranil zijn te vergelijken met die van andere tricyclische antidepressiva. De belangrijkste verwickelingen zijn van cardiale en neurologische aard. Bij kinderen moet de accidentele inname van eender welke dosis worden beschouwd als een ernstig en potentieel fataal incident.

Symptomen

De symptomen treden doorgaans op binnen 4 uur na inname en bereiken maximale ernst na 24 uur. Gezien de vertraagde absorptie (verhoogd anticholinerg effect ten gevolge van de overdosering), de lange halfwaardetijd en de enterohepatische cyclus van het geneesmiddel, kan de patiënt een risico lopen gedurende 4 tot 6 dagen.

Volgende symptomen kunnen waargenomen worden :

Centraal zenuwstelsel: slaperigheid, stupor, coma, ataxie, nervositas, agitatie, versterkte reflexen, musculaire rigiditeit, choreo-athetotische bewegingen, convulsies en serotonine syndroom.

Cardiovasculair stelsel: hypotensie, tachycardie, aritmie, geleidingsstoornissen, shock, hartfalen; in zeer uitzonderlijke gevallen hartstilstand

Zijn eveneens mogelijk: ademhalingsdepressie, cyanose, braken, koorts, mydriasis, transpireren, oligurie of anurie, hypothermie, droge mond en constipatie.

Geïsoleerde gevallen van QT-verlenging, torsade de pointes en dood werden gerapporteerd bij overdosis.

Behandeling

Bij gebrek aan een specifiek antidotum is de behandeling hoofdzakelijk symptomatisch en ondersteunend.

In geval van vermoeden van overdosering met Tofranil, vooral bij kinderen, dient de patiënt te worden gehospitaliseerd en gedurende minstens 72 uur nauwlettend te worden gevolgd.

Een maagspoeling uitvoeren en de patiënt doen braken, als hij volledig bewust is.

In geval van bewustzijnsstoornissen, de luchtwegen vrijhouden door middel van een endotracheale intubatie voor de maagspoeling, en geen braken opwekken. Deze maatregelen zijn aangewezen tot 12 uur of langer na de overdosering, omdat het anticholinerg effect van het geneesmiddel de maaglediging kan vertragen.

De toediening van actieve kool kan de resorptie van het geneesmiddel verminderen.

De symptomatische behandeling berust op de moderne technieken van intensieve zorgen, met een continue monitoring van de hartfunctie, de bloedgasen en de serumelektrolyten. Zzo nodig, moeten spoedmaatregelen gebruikt worden, zoals behandeling met anti-epileptica, kunstmatige beademing, tijdelijke plaatsing van een pacemaker, infusie van een plasmasubstituut, het toedienen van dopamine of dobutamine en reanimatie. Aangezien werd vastgesteld dat fysostigmine een uitgesproken bradycardie, asystolie en convulsies kan veroorzaken, wordt het systematisch gebruik ervan in geval van overdosering niet aanbevolen.

Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn ondoeltreffend gezien de lage concentraties van Tofranil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, antidepressiva, niet selectieve monoamine heropname inhibitors, ATC-code: N06A A02.

Werkingsmechanisme

Imipramine heeft een gevarieerd farmacologisch werkingsspectrum, dat alfa-adrenolytische, anti-histaminerge, anti-cholinerge en 5-HT-receptor blokkerende eigenschappen omvat. De therapeutische werkzaamheid van imipramine zou hoofdzakelijk berusten op een inhibitie van de neuronale heropname van noradrenaline (NA) en van serotonine (5-HT).

Imipramine behoort tot de categorie van zogenaamde "gemengde" heropname-remmers, wat betekent dat het de heropname van NA en van 5-HT in ongeveer dezelfde mate remt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het heeft ook een centraal en perifeer anticholinerg effect, wat de bijwerkingen veroorzaakt. De adrenolytische eigenschappen kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt imipramine snel en volledig geresorbeerd. Inname van voedsel oefent geen invloed uit op de resorptie noch op de biologische beschikbaarheid.

Tijdens de eerste leverpassage wordt oraal toegediend imipramine gedeeltelijk omgezet tot het actieve metaboliet demethylimipramine, welke ook een antidepressieve activiteit bezit.

De biobeschikbaarheid van imipramine hangt af van het individu (het varieert van ongeveer 26 tot 77%). Door het significante eerste leverpassage effect, is de biobeschikbaarheid van imipramine ongeveer 50% lager bij orale toediening dan bij parenterale toediening.

Bij orale toediening van 50 mg driemaal per dag gedurende 10 dagen, bereikt de gemiddelde steady-state plasmaconcentratie 33-85 ng/ml voor imipramine en 43-109 ng/ml voor demethylimipramine.

Distributie

Eiwitbinding bereikt 86%. Het gemiddeld distributievolume is 21 l/kg.

De totale plasmaklaring van imipramine, berekend na intraveneuze toediening, is 1 L/min. De plasmahalfwaardetijd van imipramine hangt van het individu af: het varieert tussen 9 en 20 uur. Imipramine passeert de bloed-hersenbarrière alsook in de moedermelk. Imipramine en zijn metaboliet,

demethylimipramine, worden in moedermelk aangetroffen in concentraties vergelijkbaar met plasmaconcentraties.

Biotransformatie

De lever speelt een belangrijke rol in het metabolisme van imipramine-achtige antidepressiva. Opname (eerste passage-effect) dan intense biotransformatie, wat een verklaring is voor:

- De hoge mate van plasmaklaring, die gerelateerd is aan de hepatische bloedstroom (1.5 l/min)
- Het lage percentage actieve componenten in de urine.

In principe wordt imipramine ge-N-demethyleerd tot de N-demetylimipramine-vorm (desipramine) (actieve metaboliet) door CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2. Imipramine en desipramine ondergaan hydroxylatie, gekatalyseerd door CYP2D6, om 2-hydroximipramine (actieve metaboliet) en 2-hydroxydesipramine (actieve metaboliet) te vormen. De twee metabole routes zijn onder genetische controle.

De belangrijkste metaboliet van imipramine is demethylimipramine of desipramine, een actieve component met een halfleven dat iets langer is dan zijn moedermolecule. Hydroxylatie van deze twee moleculen geeft andere actieve metabolieten. Deze worden geïnactiveerd door conjugatie met glucuronzuur, wat resulteert in wateroplosbare stoffen die in de urine of de gal geëlimineerd worden.

Eliminatie

Imipramine wordt uit het bloed geklaard met een halfleven tussen de 9-20 uur.

Ongeveer 80 % wordt uitgescheiden in de urine en ongeveer 20 % in de faeces, hoofdzakelijk onder de vorm van inactieve metabolieten. De hoeveelheid niet-gemetaboliseerd imipramine en actief metaboliet demethylimipramine uitgescheiden in de urine bedraagt respectievelijk 5 % en 6 % van de toegediende dosis; slechts kleine hoeveelheden niet-gemetaboliseerde substantie wordt in de faeces uitgescheiden.

De kinetiek van renale excretie is dezelfde bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie als bij gezonde patiënten.

Patiëntkarakteristieken

Als gevolg van een verminderde metabole klaring bij bejaarden, vertonen oudere patiënten hogere imipramine plasmaconcentraties dan jongere individuen. Het is raadzaam om hen een lagere imipramine dosis te geven dan patiënten uit andere leeftijdsgroepen.

Bij kinderen was de gemiddelde klaring en eliminatie halfwaardetijd lager in vergelijking met volwassenen, maar de variabiliteit tussen patiënten is hoog en er is geen conclusief bewijs over de klaring bij kinderen opgedoken.

Er zijn geen veranderingen vastgesteld in de renale excretie van imipramine en zijn biologisch actieve ongeconjugeerde metabolieten bij patiënten met ernstig renaal falen. Toch zijn de steady-state plasmaconcentraties van de biologisch inactieve geconjugeerde metabolieten verhoogd. De klinische significantie hiervan is niet duidelijk.

Concentratie/activiteitsratio

De therapeutisch marge wordt gewoonlijk tussen 115 en 250ng/ml gehouden en is tussen 150 en 300ng/ml voor het tole imipramine/desipramine, met >225 ng/ml als effectieve respons. In de praktijk is het niet nodig de plasmaspiegels te meten als onderdeel van de therapeutische opvolging. Er zijn echter twee patiëntengroepen voor wie de opvolging van de plasmaconcentraties wenselijk kan zijn:

- Risicopatiënten: Bejaarden, patiënten met een cardiale, hepatische of renale pathologie, kinderen etc. (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik')
- Patiënten die therapieresistent zijn, degene die gekende bijwerkingen hebben of degene met polymedicatie (zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro en in vivo genotoxiciteitsstudies toonden tegenstrijdige resultaten. Carcinogeniteitsstudies werden niet uitgevoerd.

Onafhankelijke studies uitgevoerd met drie species (rat, muis en konijn) toonden dat oraal toegediend imipraminehydrochloride in doses tot ongeveer 2,5 keer de maximale menselijke dosis bij de eerste twee species en tot 25 keer de maximale menselijke dosis bij de derde species in wezen geen teratogeen potentieel heeft. Bij de drie onderzochte species werd maar één foetale abnormaliteit waargenomen (bij het konijn) en in die studie was er eveneens een abnormaliteit in de controlegroep. Er bestaat echter bewijs van de studies bij ratten dat enig systemisch en embryotoxisch potentieel waargenomen kan worden. Dit wordt gestaafd door een verminderde worpgrootte, een lichte toename in doodgeborenen en een verlaging van het gemiddelde geboortegewicht.

Experimenten met hoge doses imipramine toegediend via orale weg toonden vooral ernstige maternotoxische en foetotoxische effecten; ze waren niet sluitend met betrekking tot de teratogene effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide, glycerol, lactose, magnesiumstearaat, maïszetmeel, stearinezuur, talk, hypromellose, copolyvidone, titaanoxide (E 171), microkristallijn cellulose, Dispersed Red, macrogol, polyvidone, saccharose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tofranil 10 mg: PVC/PVDC blisterverpakkingen met 60 omhulde tabletten.

Tofranil 25 mg: PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen met 50 en 200 omhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Amdipharm Limited
Unit 17,
Northwood House,
Northwood Crescent,
Northwood, Dublin 9,
D09 V504,
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tofranil 10 mg omhulde tabletten: BE085592
Tofranil 25 mg omhulde tabletten: BE086204

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 januari 1962
- B. Datum van laatste verlenging: 28 februari 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 11/2025