

ANAFRANIL[®]

Omhulde tabletten 10 mg en 25 mg
Retard 75, deelbare tabletten met gereguleerde afgifte 75 mg

(clomipraminehydrochloride)

Samenvatting van de Productkenmerken

Uitgiftedatum: 15 juli 2010 (2009-PSB/GLC-0206-s)

Aantal pagina's: 18

1. Naam van het geneesmiddel

ANAFRANIL® 10 mg, omhulde tabletten

ANAFRANIL® 25 mg, omhulde tabletten

ANAFRANIL® Retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Het werkzaam bestanddeel is clomipraminehydrochloride.

Eén omhulde tablet bevat 10 mg of 25 mg clomipraminehydrochloride.

Elke omhulde tablet van 10 mg bevat 33,25 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Elke omhulde tablet van 25 mg bevat 15,0 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 75 mg clomipraminehydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Anafranil, omhulde tabletten 10 mg:

Omhulde tablet

Lichtgeel, driehoekvormig, biconvex.

Anafranil, omhulde tabletten 25 mg:

Omhulde tablet

Lichtgeel, rond, biconvex, één zijde bedrukt met “CG”, de andere zijde bedrukt met “FH” in bruine inkt.

Anafranil Retard 75, deelbare tabletten met gereguleerde afgifte 75 mg:

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Roze, in vorm van capsule, biconvex, deelstreep aan beide zijdes, één zijde bedrukt met “CG”, de andere zijde bedrukt met “GD”.

4. Klinische gegevens

4.1. Therapeutische indicaties

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

Behandeling van symptomen van obsessieve compulsieve stoornis.

Paniekstoornis al dan niet met agorafobie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Voordat gestart wordt met behandeling met Anafranil, dient hypokaliëmie te worden behandeld en is het vervaardigen van een electrocardiogram aan te bevelen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

De dosering moet individueel worden ingesteld. Men moet trachten met zo laag mogelijke doses een optimaal effect te bereiken.

Anafranil Retard 75 mg mag op de plaats van de breukgleuf in twee delen worden gedeeld. De patiënt moet hele of halve tabletten zonder te kauwen met vloeistof doorslikken. Ook de

Anafranil omhulde tabletten van 10 mg en 25 mg kan men het beste zonder kauwen met vloeistof doorslikken.

Naleving van de aanbevolen dosering voor Anafranil wordt geadviseerd als voorzorgsmaatregel tegen mogelijke QTc-verlenging en serotonerge toxiciteit. Daarnaast dient voorzichtigheid te worden betracht bij iedere verhoging in de dosering als tegelijkertijd middelen die het QT-interval verlengen en andere serotonerge middelen worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

**Episoden van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.
Behandeling van symptomen van obsessieve compulsieve stoornis.**

Men begint de therapie met 50 mg (tweemaal daags 25 mg) tot 75 mg (driemaal daags 25 mg of eenmaal daags (bij voorkeur 's avonds) één Anafranil Retard 75 mg). Vervolgens verhoogt men in de loop van de eerste behandelingsweek de dagelijkse dosis trapsgewijs tot 100 mg tot 150 mg (twee- tot driemaal daags 2 tabletten van 25 mg of tweemaal daags 1 tablet Anafranil Retard 75 mg). In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 250 mg per dag, verdeeld over 2 tot 3 innames. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering (in de regel bij 50 mg tot 100 mg als één- tot tweemaal 2 tabletten van 25 mg of 1x Anafranil Retard 75 mg per dag) in de loop van 2 tot 4 weken inzetten.

Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 2 tot 4 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.

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

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

Paniekstoornis al dan niet met agorafobie

Aanvangsdosering 25 mg, in één tot twee weken te verhogen tot 75 tot 100 mg. Tijdens de eerste twee weken van de behandeling kan soms verergering van de klachten optreden. Eventueel kan in dat geval de dosering verlaagd worden tot een dosis van 10 mg, welke vervolgens geleidelijk wordt verhoogd. De onderhoudsdosering is per individu verschillend en varieert tussen 25 en 200 mg. Het is aan te bevelen, de therapie niet binnen 6 maanden te staken en om na die periode de medicatie uit te doen sluipen.

Ouderen

Begin de behandeling met 10 mg (één omhulde tablet van 10 mg) per dag. Laat de dosis geleidelijk stijgen tot een optimale dosis van 30 tot 50 mg (driemaal daags één omhulde tablet van 10 mg tot tweemaal daags één omhulde tablet van 25 mg) per dag, die na ongeveer 10 dagen bereikt zou moeten worden.

Kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder

Behandeling van symptomen van obsessieve compulsieve stoornis.

Begin de behandeling met 10 mg per dag. Laat de dagelijkse dosis in de loop van 10 dagen stijgen tot 20 mg (tweemaal daags één omhulde tablet van 10 mg) bij 5- tot 7-jarigen, 20 tot 50 mg (tweemaal daags één omhulde tablet van 10 mg tot tweemaal daags één omhulde tablet

van 25 mg) bij 8- tot 14-jarigen, en 50 mg (tweemaal daags één omhulde tablet van 25 mg) of meer bij patiënten boven de 14 jaar.

Episoden van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken en paniekstoornis al dan niet met agorafobie

Behandeling met Anafranil bij deze indicaties is niet aanbevolen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen, of kruisovergevoeligheid voor tricyclische antidepressiva uit de groep dibenzazepine-derivaten;
- Myocardinfarct;
- Congenitaal lang QT-syndroom;
- Anafranil mag niet gebruikt worden in combinatie met, of binnen 14 dagen voor of na behandeling met een irreversibele MAO-remmer (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige behandeling met selectieve, reversibele MAO-A remmers, zoals moclobemide, is ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hart- en bloedvataandoeningen

Anafranil dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt in patiënten met hartaandoeningen, zoals hartfalen, atrioventriculair blok (graad I tot III), aritmieën, angina pectoris (in verband met inductie van aritmieën), verlenging van de geleidingstijd e.d. Controle van de cardiovasculaire functie en ECG is aangewezen bij dergelijke patiënten, alsmede bij oudere patiënten.

Er bestaat een verhoogd risico op QT-verlenging en torsade de pointes bij hoogtherapeutische doseringen of hoogtherapeutische plasmaconcentraties:

- Overdosering (zie suïcidegevaar)
- Het bestaan van een congenitaal lang QT-syndroom
- Klinisch significante bradycardie
- Stoornissen in de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Lever- en nierfunctiestoornissen
- Het gebruik van geneesmiddelen, die de plasmaconcentratie van clomipramine verhogen (SSRI's en SNaRI's – serotonine- en noradrenalineheropnameremmers), een kaliumuitdrijvende werking hebben (diuretica), of het effect van clomipramine kunnen versterken, zoals de klasse I en III antiarrhythmica, neuroleptica en andere tricyclische antidepressiva (zie rubriek 4.5).

Het is aan te bevelen om vóór het begin van de behandeling de bloeddruk van de patiënt te controleren, omdat personen met een te lage bloeddruk of een labiele circulatie op dit geneesmiddel met een bloeddrukdaling kunnen reageren.

Serotonine syndroom

In verband met het risico op serotonerge toxiciteit, wordt naleving van de aanbevolen dosering geadviseerd. Het serotonine syndroom, met symptomen zoals hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, toevallen, delirium en coma, kan mogelijk optreden, indien clomipramine tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's,

SNaRI's, tricyclische antidepressiva of lithium (zie rubriek 4.5). Voor fluoxetine wordt een wash-out periode van twee tot drie weken geadviseerd voor en na behandeling met fluoxetine.

Convulsies

Van tricyclische antidepressiva is bekend dat zij de convulsie-drempel verlagen en Anafranil moet daardoor met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met epilepsie en andere predisponerende factoren, zoals hersenbeschadiging van verschillende etiologie, gelijktijdig gebruik van neuroleptica, onttrekking van alcohol of geneesmiddelen met anticonvulsieve eigenschappen (bijvoorbeeld benzodiazepines). Het lijkt erop dat het voorkomen van aanvallen dosisafhankelijk is. De aanbevolen totale dagelijkse dosis Anafranil mag daarom niet overschreden worden.

Elektroshock therapie

In uitzonderlijke gevallen mag onder strikte supervisie van een ervaren arts een gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva en elektroshock plaatsvinden onder zorgvuldige bewaking van de patiënt.

Ernstige lever- of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lever- of nieraandoening wordt een periodieke controle van de lever- of nierfunctie aanbevolen.

Anticholinerge effecten

Anafranil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in verband met anticholinerge eigenschappen bij patiënten met een anamnese van:

- *Mictiestoornissen* (bijvoorbeeld bij prostaathypertrofie)
- *Hyperthyreoïdie*. Bij patiënten met hyperthyreoïdie of in geval van een gelijktijdige behandeling met thyreoïde preparaten kan over het algemeen een verergering van cardiale bijwerkingen verwacht worden.
- *Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intraoculaire druk*
- *Contactlenzen*. Verminderde traanvochtproductie en accumulatie van slijmsecretie kan beschadiging veroorzaken van het corneale epitheel bij patiënten die contactlenzen dragen.

Bijniermergtumoren (bijvoorbeeld feochromocytoom, neuroblastoom). Clomipramine kan dan hypertensieve crises veroorzaken.

Paniekstoornissen

Bij veel patiënten met paniekstoornissen treedt in het begin van de behandeling met Anafranil een verergering van de klachten op (zie rubriek 4.2). Dit paradoxale verschijnsel verdwijnt in de regel binnen twee weken bij voortgezette behandeling.

Cariës

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

Psychosen

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met een schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Activatie van psychose is incidenteel voorgekomen bij schizofrene patiënten die tricyclische antidepressiva gebruikten. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd. Bij zulke gepredisponeerde en oudere patiënten kunnen tricyclische antidepressiva vooral 's nachts farmacogene delirante psychosen veroorzaken; deze verdwijnen na het staken van de behandeling met het geneesmiddel binnen enige dagen.

Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase. In zulke gevallen kan het nodig zijn, de behandeling met clomipramine te staken en geneesmiddelen toe te dienen ter behandeling van de manie. Nadat zulke episoden weer tot rust gekomen zijn, kan een therapie met een lage dosis Anafranil zo nodig worden hervat.

Suicide/suicide gedachten of verergering van de aandoening

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

Andere psychiatrische condities waarvoor clomipramine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde 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.

Bij patiënten, bij wie verergering van de aandoening, suïcidale neigingen of andere psychiatrische symptomen optreden, dient wijziging van de therapie overwogen te worden, waaronder stopzetting van de behandeling. Dit geldt in het bijzonder indien deze veranderingen ernstig zijn, abrupt ontstaan of geen onderdeel waren van de initiële symptomen (zie *Staken van de behandeling*).

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.

Om het risico op overdosering te reduceren, dient Anafranil in een zo beperkt mogelijke hoeveelheid overeenkomend met een juiste behandeling van de patiënt, aan de patiënt te worden meegegeven.

Anesthesie

Voordat algemene of lokale anesthesie wordt toegepast moet de anesthesist op de hoogte gebracht worden van het feit dat een patiënt Anafranil gebruikt (zie rubriek 4.5).

Bloedbeeld

Indien zich koorts, keelpijn en andere symptomen van influenza in de eerste weken of na

langdurige behandeling voordoen, is aanbevolen het bloedbeeld te controleren in verband met een mogelijke agranulocytose.

Staken van de behandeling

Het **abrupt** afbreken van de behandeling na langdurige toediening van Anafranil kan bepaalde symptomen teweeg brengen (zie rubriek 4.8). Wanneer de beslissing is genomen om de behandeling met Anafranil stop te zetten, dient de medicatie zo snel mogelijk verminderd te worden.

Ouderen

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva; in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

Kinderen en adolescenten

Lange termijn veiligheidsgegevens over Anafranil bij kinderen en adolescenten betreffende groei, ontwikkeling en cognitieve en gedragsontwikkeling zijn niet beschikbaar.

Obstipatie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chronische obstipatie. Tricyclische antidepressiva kunnen een paralytische ileus veroorzaken, in het bijzonder bij oudere en bedlegerige patiënten.

MAO-remmers

Indien de patiënt overgezet wordt van een reversibele MAO-remmer op Anafranil dienen de aanwijzingen in de Samenvatting van de Productkenmerken van de reversibele MAO-remmer gevolgd te worden. Indien de patiënt overgezet wordt van Anafranil op een reversibele MAO-remmer dient enige tijd gewacht te worden (zie rubriek 4.5). Deze tijd is afhankelijk van de halfwaardetijd van het product in de desbetreffende patiëntenpopulatie (voor Anafranil wordt twee weken geadviseerd).

Terbinafine

Gelijktijdige toediening van terbinafine is niet aanbevolen. Indien toch besloten wordt de combinatie te gebruiken, dan is een aanzienlijke dosisreductie op geleide van de clomipramine plasma spiegels aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Lactose en sucrose

Anafranil omhulde tabletten 10 mg en 25 mg bevatten onder andere lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, fructose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen daarom dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Clomipramine is substraat voor CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2 (demethyleringsroute) en CYP2D6 (hydroxyleringsroute) (zie ook rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 remmers kan leiden tot een toename van de clomipramine concentratie en een afname van N-desmethylclomipramine, wat niet noodzakelijkerwijs hoeft te leiden tot een verschil in het farmacologisch effect.

Gelijktijdige toediening van CYP2D6 remmers kan leiden tot een toename in de concentratie van beide actieve componenten, tot ~3-maal bij patiënten met een uitgebreid debrisoquine/sparteïne metaboliserend fenotype, waardoor deze patiënten overschakelen op een langzaam metaboliserend fenotype.

- MAO-remmers, die *in vivo* ook krachtige CYP2D6 remmers zijn, zoals moclobemide, zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdige toediening met clomipramine (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- Antiarrhythmica (zoals kinidine en propafenon) zijn krachtige CYP2D6 remmers en dienen niet in combinatie met tricyclische antidepressiva gebruikt te worden (zie ook rubriek 4.4).
- SSRI's, die remmers van CYP2D6 zijn, zoals fluoxetine, paroxetine of sertraline en remmers zijn van andere isoenzymen, waaronder CYP1A2 en CYP2C19 (bijvoorbeeld fluvoxamine), kunnen ook de plasmaconcentratie van clomipramine verhogen met bijwerkingen als gevolg. Het steady-state serumniveau van clomipramine nam ~4-maal toe bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine (N-desmethylclomipramine nam ~2-maal af) (zie paragraaf *Serotonine syndroom* onder rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening van neuroleptica (bijvoorbeeld fenothiazines) kan leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva, een lagere convulsiedrempel en toevallen. De combinatie met thioridazine kan leiden tot ernstige hartaritmieën.
- Gelijktijdige toediening van een antimycoticum, terbinafine in orale toediening (een sterke remmer van CYP2D6), kan leiden tot sterk verhoogde blootstelling en ophoping van clomipramine en N-desmethylclomipramine. Dit interactie-effect kan nog enkele weken of maanden aanhouden, gezien de lange halfwaardetijd van terbinafine. Er zijn geen gevallen van interactie gerapporteerd na lokale toediening van terbinafine (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening van histamine₂ (H₂)-receptor antagonist, cimetidine (een remmer van diverse P450 enzymen, waaronder CYP2D6 en CYP3A4), kan leiden tot een toename van de plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva, waarvan de dosering dientengevolge moet worden verlaagd.
- Er zijn geen interacties gedocumenteerd tussen chronische orale anticonceptiva (dagelijks 15 of 30 microgram ethinyl estradiol) en Anafranil (dagelijks 25 mg). Oestrogenen staan niet bekend als CYP2D6 remmers, het voornaamste enzym betrokken bij de klaring van clomipramine. Bij hoge dosering van oestrogeen (dagelijks 50 microgram) en het tricyclische antidepressivum imipramine werd een toename van bijwerkingen en therapeutische response gemeld. Bij patiënten die anticonceptiva gebruiken wordt een controle van de therapeutische response op tricyclische antidepressiva geadviseerd en kan een doseringsaanpassing noodzakelijk zijn.
- Methylfenidaat kan ook de concentratie van tricyclische antidepressiva verhogen door mogelijk hun metabolisme te remmen; een verlaging van de dosering van het tricyclische antidepressivum kan noodzakelijk zijn.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zijn cytochroom P450 enzymen induceren, met name CYP3A4, CYP2C19 en/of CYP1A2, kunnen het metabolisme van clomipramine versnellen en daardoor de effectiviteit van Anafranil verminderen.

- CYP3A en CYP2C inductoren, zoals rifampicine en anti-epileptica (bijvoorbeeld barbituraten, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) kunnen clomipramine concentraties verminderen.
- Bekende inductoren van CYP1A2 (bijvoorbeeld nicotine) verminderen de plasmaconcentratie van tricyclische geneesmiddelen. In rokers nam de clomipramine steady-state plasmaconcentratie met een factor 2 af in vergelijking met niet-rokers (geen verandering in N-desmethylclomipramine).

Clomipramine is ook een *in vitro* ($K_i = 2,2 \mu\text{M}$) en *in vivo* remmer van CYP2D6 activiteit (sparteïne oxidatie) en kan daardoor een verhoogde concentratie van gelijktijdig toegediende middelen veroorzaken die primair geklaard worden door CYP2D6 in snelle metaboliseerders.

Sommige tricyclische antidepressiva kunnen het anticoagulerende effect van coumarine geneesmiddelen, zoals warfarine, potentiëren, mogelijkkerwijs door hun remmende effect op het metabolisme (CYP2C9). Er bestaat geen bewijs voor de mogelijkheid van clomipramine om het metabolisme van anticoagulantia, zoals warfarine te remmen; echter, er wordt zorgvuldige controle van de protrombine plasmaspiegels geadviseerd voor deze geneesmiddelklasse.

Farmacodynamische interacties

Centraal werkende antihypertensiva

Omdat tricyclische antidepressiva het bloeddrukverlagende effect van centraal werkende antihypertensiva, zoals clonidine, guanethidine, reserpine en methyldopa kunnen verminderen of opheffen, moeten in geval van een gecombineerde behandeling antihypertensiva met een ander werkingstype gekozen worden, zoals diuretica of bèta-blokkers (zie ook rubriek 4.4).

Anticholinergica

Tricyclische antidepressiva kunnen de effecten van anticholinergica (bijvoorbeeld fenothiazines, middelen tegen de ziekte van Parkinson, antihistaminica, atropine, biperideen) op het oog, het centraal zenuwstelsel, de darm en de blaas versterken.

Middelen met sedatieve werking

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

Diuretica

Diuretica kunnen hypokaliëmie veroorzaken, hetgeen op zijn beurt kan leiden tot het risico op QTc-verlenging en torsade de pointes. Hypokaliëmie dient daarom te worden behandeld vóór toediening van Anafranil (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

MAO-remmers

Geef geen tricyclisch antidepressivum, zoals Anafranil, gedurende minstens 2 weken na staken van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer (er is een risico op het optreden van ernstige symptomen zoals hypertensieve crisis en symptomen overeenkomend met het serotonine syndroom, bijvoorbeeld hyperpyrexie, myoclonus, aanvallen van geagiteerdheid, delirium en coma). Ook als na beëindiging van behandeling met Anafranil een behandeling met een irreversibele MAO-remmer volgt, kunnen deze verschijnselen optreden. In beide gevallen moet er bij het aanvangen met Anafranil of een irreversibele

MAO-remmer begonnen worden met kleine doses waarna de dosis langzaam kan worden verhoogd, en de effecten nauwkeurig kunnen worden geobserveerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn aanwijzingen dat Anafranil al na minimaal 24 uur na een reversibele MAO-A-remmer zoals moclobemide gegeven kan worden, maar de wash-out periode van twee weken moet in acht worden gehouden als de reversibele MAO-remmer gegeven wordt na gebruik van Anafranil.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Co-medicatie met SSRI's kan leiden tot additieve effecten op het serotonine-systeem (zie rubriek 4.4).

Serotonerge middelen

Het serotonine syndroom kan mogelijk optreden, indien clomipramine tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNaRI's, tricyclische antidepressiva of lithium (zie rubriek 4.2 en 4.4). Voor fluoxetine wordt een wash-out periode van twee tot drie weken geadviseerd voor en na behandeling met fluoxetine.

Sympathicomimetica

Anafranil kan de cardiovasculaire effecten potentiëren van adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefedrine (bijvoorbeeld lokale anesthetica) (zie ook rubriek 4.4).

Klasse I- en III-antiarrhythmica, bèta-blokkers, calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met antiarrhythmica van de klasse IA (kinidine, hydrokinidine, disopyramide, procainamide) en III (amiodaron, sotalol), bèta-receptorblokkerende sympathicolytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Klasse IA- en III-antiarrhythmica kunnen een vertragend effect op de QT-tijd hebben. (Zie rubriek 4.4.)

Thyreomimetica

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

Levodopa

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

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ruime ervaring met het gebruik van clomipramine tijdens de zwangerschap wijst tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen in het algemeen. Eén epidemiologische studie wijst op een klein verhoogd risico voor cardiovasculaire aangeboren afwijkingen, hoofdzakelijk van een relatief mild type (ventrikel- of atriumseptumdefecten), geassocieerd met het gebruik van clomipramine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Het mechanisme is onbekend. De gegevens suggereren dat het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect als gevolg van blootstelling van de moeder aan clomipramine ongeveer 2/100 is, vergeleken met een verwacht aantal van 1/100. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dieren. De voorschrijvende arts zal de mogelijkheid van alternatieve behandelingen moeten afwegen bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die zwanger willen worden. Anafranil dient alleen tijdens de zwangerschap gebruikt

te worden wanneer dit absoluut geïndiceerd is. Abrupt staken van de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden (zie “Staken van de behandeling” in rubriek 4.4).

Wanneer er wezenlijke behoefte is om de moeder te behandelen, kan het geleidelijk verminderen en het uiteindelijk stopzetten van de therapeutische behandeling een reëel risico op een recidief van de depressie bij de moeder geven. Dit kan tot schadelijke gevolgen leiden bij moeder en pasgeborene. De farmacokinetiek van clomipramine verandert tijdens de zwangerschap, vooral in het tweede en derde trimester. Om een adequate therapie te waarborgen, wordt aanbevolen de maternale serumspiegels te monitoren. Bij chronisch gebruik en na toediening in de laatste weken kunnen neonatale onthoudingsverschijnselen optreden (zoals ademhalingsstoornissen, lethargie, kolieken, verhoogde prikkelbaarheid, hypotonie of hypertonie en tremor/ spasmen/ convulsies).

Borstvoeding

Tricyclische antidepressiva gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinderdosis is laag en de serumconcentraties bij de zuigeling zijn laag of niet aantoonbaar. Alhoewel nadelige effecten voor de zuigeling tot nu toe niet gemeld zijn, wordt aangeraden alleen borstvoeding te geven wanneer het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico's voor het kind.

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

Anafranil kan slaperigheid, visusstoornissen of psychische verschijnselen geven (zie rubriek 4.8). Personen, die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurend goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten worden gewaarschuwd, dat hun capaciteiten in deze nadelig beïnvloed kunnen worden.

Patiënten moeten ook gewaarschuwd worden voor het gebruik van alcohol en andere geneesmiddelen welke de bijwerkingen kunnen versterken (zie rubriek 4.5).

4.8. Bijwerkingen

Schatting van frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden berekend).

De bijwerkingen zijn niet altijd gecorreleerd aan de plasmaspiegels van het geneesmiddel of de dosis. Het is vaak moeilijk bijwerkingen van een symptoom van de depressie zoals vermoeidheid, slaapstoornissen, agitatie, angst, constipatie of droge mond te onderscheiden.

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

Oudere patiënten in het bijzonder zijn gevoelig voor anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten. Hun vermogen om geneesmiddelen te metaboliseren en elimineren kan verminderd zijn, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties bij therapeutische doses.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Systemische anafylactische/anafylactoïde reacties inclusief hypotensie.

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: "Inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome" (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Grotere eetlust.

Vaak: Anorexie.

Psychische stoornissen

Zeer vaak: Onrustgevoelens, libidostoornissen.

Vaak: Verwardheid, gepaard gaande met desoriëntatie en hallucinaties (vooral bij geriatrische patiënten en bij patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson), angststoelstanden, agitatie, slaapstoornissen, manie, hypomanie, agressiviteit, geheugenstoornissen, depersonalisatie, nachtmerries, versterkte depressie, concentratiestoornissen, delirium.

Soms: Activering van psychotische symptomen.

Niet bekend: Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Slaperigheid, duizeligheid, tremor, hoofdpijn, myoclonus.

Vaak: Spraakstoornissen, paresthesie, spierhypertonie, smaakstoornissen.

Soms: Convulsies (bij hoge doses), ataxie.

Zeer zelden: Maligne neurolepticasyndroom.

Oogaandoeningen

Zeer vaak: Visus-/accommodatiestoornissen.

Vaak: Mydriasis.

Zeer zelden: Glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: Tinnitus.

Hartaandoeningen

Vaak: Sinustachycardie, palpitaties.

Soms: Aritmieën.

Zeer zelden: Prikkelgeleidingsstoornissen (bijvoorbeeld uitbreiding van het QRS-complex, verlengd QT-interval, PQ-veranderingen, bundeltakblok, torsade de pointes met name bij patiënten met hypokaliëmie), verminderde contractiliteit.

Bloedvataandoeningen

Vaak: Orthostatische hypotensie, flush.

Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Gapen.

Zeer zelden: Allergische alveolitis (pneumonitis) met of zonder eosinofilie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Obstipatie, misselijkheid, droge mond.

Vaak: Braken, buikklachten, diarree.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Hepatitis met of zonder icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Zweten.

Vaak: Allergische huidreacties (exantheem, urticaria), fotosensibiliteit, pruritus.

Zeer zelden: Purpura, haaruitval.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Mictiestoornissen.

Zeer zelden: Urineretentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Potentiestoornissen.

Vaak: Galactorroe, vergroting van de borstklieren.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Voorbijgaande vermoeidheid.

Zeer zelden: Oedeem (lokale of gegeneraliseerde), hyperpyrexie.

Onderzoeken

Zeer vaak: Gewichtstoename.

Vaak: Verhoogde transaminasewaarden, klinisch irrelevante ECG-veranderingen bij patiënten met een normale cardiale status (bijvoorbeeld T en ST veranderingen).

Soms: Verhoogde bloeddruk.

Zeer zelden: EEG veranderingen.

De volgende symptomen komen af en toe voor na abrupt staken of na reduceren van de dosis: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, slapeloosheid, hoofdpijn, nervositeit en angst (zie rubriek 4.4).

Het serotonine syndroom met symptomen zoals hyperpyrexie, myoclonus, agitatie, toevallen, delirium en coma kan mogelijk optreden, indien clomipramine tegelijkertijd wordt toegediend met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNaRI's, tricyclische antidepressiva of lithium (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

4.9. Overdosering

De tekenen en symptomen van een overdosering met Anafranil zijn vergelijkbaar met die bij andere tricyclische antidepressiva. Hartafwijkingen en neurologische verstoringen zijn de belangrijkste complicaties.

Bij kinderen moet een accidentele inname van elke hoeveelheid als ernstig en potentieel fataal beschouwd worden. Alle vormen van Anafranil moeten zorgvuldig buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Tekenen en symptomen

In het algemeen treden de symptomen binnen 4 uur na inname op en zij zijn het hevigst na 24 uur. Door een vertraagde absorptie (anticholinergische effect), lange halfwaardetijd en door de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel, kan de patiënt in gevaar zijn tot 4-6 dagen.

De volgende tekenen en symptomen kunnen optreden:

Centraal zenuwstelsel: Opwinding, rusteloosheid, hallucinaties, ataxie, dysartrie, tonisch-clonische krampen (convulsies), gevolgd door een zich snel ontwikkelend coma, hypo- of hyperreflexie, slaperigheid, stupor, musculaire rigiditeit en choreoathetotische bewegingen. Daarnaast kunnen symptomen, die consistent zijn met het serotonine syndroom (bijvoorbeeld hyperpyrexie, myoclonus, delirium en coma) worden waargenomen.

Cardiovasculair systeem: Hypotensie, tachycardie, hartfalen; in zeer zeldzame gevallen hartstilstand. Daarnaast kunnen ernstige cardiale symptomen optreden, zoals supraventriculaire of ventriculaire ritmestoornissen, QTc-verlenging, aritmieën inclusief torsade de pointes, geleidingsstoornissen en afname van de contractiliteit met als mogelijk gevolg cardiogene shock.

Anticholinerge effecten (mydriasis, droge warme huid, droge slijmvliezen, verminderde darmperistaltiek, oligurie of anurie), ademhalingsdepressie, hypoxie, hypo- of hyperthermie, braken, koorts en zweten kunnen ook voorkomen.

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

Behandeling

In verband met de ernst van de intoxicatie is opname noodzakelijk op een intensive care-afdeling. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen en daarna geactiveerde kool en een osmotisch laxans (zoals natriumsulfaat) in de maag brengen. Laat de patiënt niet braken. Indien mogelijk (patiënt bij bewustzijn) de patiënt laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Door het anticholinergische effect van het geneesmiddel wordt de maaglediging vertraagd waardoor maagspoelen ook langer dan 12 uur na inname nog zinvol kan zijn. In verband met de entero-enterale kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald.

De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend. De behandeling van de symptomen is gebaseerd op de moderne methoden van intensive care, met continue controle van de hartfunctie, bloedgasen en elektrolyten, en indien nodig noodmaatregelen zoals

anticonvulsieve therapie, kunstmatige beademing en reanimatie. Indien nodig kan dopamine of isoprenaline worden gegeven.

Toediening van lidocaïne of propranolol bij ectopische ritmestoornissen kan gevaarlijk zijn, aangezien bij latere progressie van de intoxicatie een derdegraads AV-blok kan ontstaan. De patiënt kan dan overlijden ten gevolge van onderdrukking van ectopische foci. Alleen bij zeer ernstige ritmestoornissen kunnen antiarrhythmica worden toegepast. Aangezien fysostigmine de kans op het optreden van convulsies verhoogt en ernstige bradycardie en asystole kan veroorzaken wordt het gebruik hiervan ontraden.

Bij convulsies kan diazepam worden toegediend. Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet zinvol, aangezien de tricyclische antidepressiva o.a. een zeer groot verdelingsvolume hebben.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

Antidepressiva, niet-selectieve monoamine-heropnameremmers (ATC code N06AA04)

Werkingsmechanisme

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clomipramine wordt geheel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De systemische biologische beschikbaarheid van het onveranderde clomipramine wordt met 50% gereduceerd door het first-pass metabolisme in de lever tot de actieve metaboliet N-desmethylclomipramine. De biologische beschikbaarheid van clomipramine wordt niet significant beïnvloed door inname van voedsel. Wel kan het begin van de absorptie enigszins vertraagd zijn, en daardoor kan t_{max} iets toenemen. De immediate-release omhulde tabletten en de tabletten met gereguleerde afgifte zijn, in gelijke dosering, bioequivalent met betrekking tot de geabsorbeerde hoeveelheid.

Plasmaconcentraties

Bij dagelijkse orale toediening van constante doses van Anafranil vertonen de bij patiënten gemeten steady-state concentraties van clomipramine grote schommelingen. Na de gewoonlijk voor de behandeling van depressies aanbevolen dosering van 75 mg - toegediend als driemaal daags 25 mg Anafranil of eenmaal daags 75 mg Anafranil Retard 75 - ontstaan steady-state concentraties, die variëren van 20 tot 175 ng/ml. Dit spectrum weerspiegelt interindividuele verschillen in verdelingsvolume en plasmaklaring. De intra-individuele verschillen zijn veel kleiner dan de interindividuele verschillen. De steady-state concentraties van de actieve metaboliet desmethylclomipramine (DMC) volgen hetzelfde patroon, maar zij zijn bij een dosering van 75 mg oraal toegediend Anafranil per dag gemiddeld 40-85% hoger dan die van clomipramine.

Na enkelvoudige toediening van Anafranil Retard 75 zijn de gemiddelde maximale bloedspiegels van clomipramine 50% hoger en die van desmethylclomipramine iets minder

dan 2 maal zo hoog als na toediening van Anafranil 25 mg. Na toediening van Anafranil Retard 75 worden de maximale plasmaspiegels na ca. 5-6 uur bereikt.

In de periode tussen 24 en 168 uur na toediening zijn de bloedspiegels van clomipramine drie maal zo hoog en die van desmethylclomipramine twee tot drie maal zo hoog na Anafranil Retard 75 in vergelijking met Anafranil 25.

Verdeling

Clomipramine is voor 97,6% gebonden aan plasma-eiwitten. Het schijnbaar verdelingsvolume is ongeveer 12 tot 17 l/kg. De concentratie in de liquor cerebrospinalis bedraagt ongeveer 2% van de plasmaconcentratie. Clomipramine gaat over in de moedermelk in concentraties vergelijkbaar met de plasmaconcentratie.

Biotransformatie

De voornaamste biotransformatieweg van clomipramine is demethylering tot de actieve metaboliet N-desmethylclomipramine. N-desmethylclomipramine kan worden gevormd door verscheidene P450 enzymen, voornamelijk CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2. Clomipramine en N-desmethylclomipramine worden gehydroxyleerd tot 8-hydroxy-clomipramine en 8-hydroxy-N-desmethylclomipramine. De activiteit van de 8-hydroxy-metabolieten is *in vivo* niet vastgesteld. Clomipramine wordt ook gehydroxyleerd op de 2-positie en N-desmethylclomipramine kan verder gedemethyleerd worden tot didesmethylclomipramine. De 2- en 8-hydroxy metabolieten worden voornamelijk als glucuronides in de urine uitgescheiden. Eliminatie van de actieve componenten, clomipramine en N-desmethylclomipramine door de vorming van 2- en 8-hydroxy-clomipramine wordt gekatalyseerd door CYP2D6.

Eliminatie

Clomipramine wordt uit het bloed geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 21 uur (bereik: 12-36 uur). Desmethylclomipramine heeft een halfwaardetijd van gemiddeld 36 uur.

Ongeveer twee-derde van een enkelvoudige dosis van clomipramine wordt uitgescheiden via de urine als wateroplosbare verbindingen en ongeveer een-derde wordt via de feces uitgescheiden. De hoeveelheid onveranderd clomipramine en desmethylclomipramine die in de urine wordt uitgescheiden is respectievelijk circa 2% en 0,5% van de toegediende dosis.

Karakteristieken bij patiënten

Bij oudere patiënten worden, onafhankelijk van de dosis, door een afname van de metabole klaring clomipramine plasmaconcentraties gevonden die hoger zijn dan bij jongere patiënten. Het effect van lever-, en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van clomipramine is niet vastgesteld.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1. Lijst van hulpstoffen

Anafranil 10 mg, omhulde tabletten:

lactosemonohydraat, maïszetmeel, siliciumdioxide (colloïdaal) (E551), talk (E553B), magnesiumstearaat (E470B), hypromellose (E464), copovidon, cellulose (microkristallijn)

(E460), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), macrogol 8000, povidon (E1201), sucrose.

Anafranil 25 mg, omhulde tabletten:

lactosemonohydraat, maïszetmeel, stearinezuur (E570), siliciumdioxide (colloïdaal) (E551), talk (E553B), magnesiumstearaat (E470B), hypromellose (E464), copovidon, cellulose (microkristallijn) (E460), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), macrogol 8000, povidon (E1201), sucrose, glycerol (E422), bruine printinkt.

Anafranil Retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte:

siliciumdioxide (colloïdaal) (E551), calciumfosfaat (E341), calciumstearaat (E470A), copolymeer van ethylacrylaat en methyl-methacrylaat, hypromellose (E464), macrogolglycerol hydroxystearaat, rood ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171) en talk (E553B).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Anafranil 10 mg, omhulde tabletten

30 stuks in doordrukstrip (PVC/PE/PVDC/Alu)
50 stuks in doordrukstrip in EAV (PVC/PE/PVDC/Alu)
3.275 stuks in amber glazen fles met sluiting (HDPE)

Anafranil 25 mg, omhulde tabletten

30 stuks in doordrukstrip (PVC/PE/PVDC/Alu)
50 stuks in doordrukstrip in EAV (PVC/PE/PVDC/Alu)
2.790 stuks in amber glazen fles met sluiting (HDPE)

Anafranil Retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

30 stuks in doordrukstrip (PVC/Alu)
50 stuks in doordrukstrip in EAV (PVC/Alu)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Pharma BV
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Nederland
Telefoon: 026 - 37 82 111
E-mail: mid.phnlar@novartis.com

8. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder:

Anafranil 10 mg, omhulde tabletten	RVG 06353
Anafranil 25 mg, omhulde tabletten	RVG 05781
Anafranil Retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 09857

9. Datum van de eerste vergunning/hernieuwing van de vergunning

Anafranil 10 mg, omhulde tabletten	6 september 1972
Anafranil 25 mg, omhulde tabletten	2 september 1970
Anafranil Retard 75 mg, tabletten met gereguleerde afgifte	6 april 1983

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke herziening: 18 augustus 2010 betreft rubriek 4.5.