

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Melipramin 25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg imipramínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 110,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Popis: červenohnedé, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Všetky formy depresie (s úzkosťou alebo bez úzkosti): závažná depresia, depresívna fáza bipolárnych porúch, atypická depresia a depresívne stavy.
- Panická porucha.
- Enuresis nocturna u detí (vo veku nad 6 rokov; na prechodnú adjuvantnú liečbu, ak sa môže vylúčiť organický pôvod).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Denná dávka a dávkovanie sa musia stanoviť individuálne v závislosti od charakteru a závažnosti symptómov. Podobne, ako je to aj u iných antidepresív, trvá najmenej 2 až 4 týždne (prípadne 6 až 8 týždňov) kým sa dosiahne požadovaný terapeutický efekt. Liečba sa musí začať nízkymi dávkami, ktoré sa majú postupne zvyšovať, aby sa našla najnižšia účinná a udržiavacia dávka. Titrovanie dávky na dosiahnutie účinnej dávky si vyžaduje zvláštnu pozornosť u starších pacientov a u pacientov mladších ako 18 rokov.

Depresia

Ambulantná liečba, 18 – 60 roční pacienti:

Odporúčaná začiatková dávka je 1 – 3 × 25 mg denne, ktorá sa môže postupne zvyšovať na 150 – 200 mg dennej dávky na konci prvého týždňa liečby. Odporúčaná udržiavacia dávka je 50 – 100 mg denne.

Hospitalizovaní, 18 – 60 roční pacienti:

V podmienkach hospitalizácie – zvlášť v závažných prípadoch – začiatková dávka je 75 mg denne, ktorá sa môže zvyšovať o 25 mg denne na 200 mg denne (alebo na 300 mg vo výnimočných prípadoch).

Pacienti vo veku nad 60 rokov alebo vo veku menej ako 18 rokov:

Starší ľudia: Pacienti nad 60 rokov môžu reagovať na nižšie dávky imipramínu, ako sú tie, ktoré sú odporúčané vyššie. Liečba sa má začať 25 mg denne a postupne zvyšovať na 50 mg denne. Optimálnu dávku treba dosiahnuť asi po 10 dňoch a potom ju udržiavať do konca liečby.

Panické poruchy

Pretože táto skupina pacientov je precitlivená na nežiaduce účinky tohto lieku, liečba sa musí začať najnižšou možnou dávkou. Prechodnému zvýšeniu úzkosti na začiatku liečby antidepresívami sa dá predchádzať alebo liečiť benzodiazepínmi, ktoré sa môžu postupne vysadiť súbežne so zlepšovaním symptómov úzkosti. Dávka Melipramínu sa môže postupne zvyšovať na 75 – 100 mg denne (alebo výnimočne na 200 mg). Liečba musí trvať minimálne 6 mesiacov. Na konci liečby sa odporúča postupné vysadzovanie Melipramínu.

Pediatrická populácia

Pri liečbe nočného pomočovania detí sa tablety podávajú 1 hodinu pred spaním.

Vek nad 11 rokov (telesná hmotnosť 35 – 54 kg): 50 – 75 mg denne.

Vek 8 – 11 rokov (telesná hmotnosť 25 – 35 kg): 25 – 50 mg denne.

Vek 6 – 7 rokov (telesná hmotnosť 20 – 25 kg): 25 mg denne.

Vek do 6 rokov: nepodávať deťom do 6 rokov.

Dávka nemá presiahnuť 75 mg denne. Maximálna doba liečby nemá presiahnuť 3 mesiace a jej ukončenie má byť postupné.

Ak nastane recidíva, liečba sa nemá znovu začať, až kým sa nevykoná kompletne fyzikálne vyšetrenie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na iné tricyklické antidepresíva dibenzoazepínovej skupiny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Liečba inhibítormi MAO (pozri časť 4.5).
- Nedávno prekonaný infarkt myokardu v anamnéze. Poruchy vedenia vzruchu. Srdcová arytmia.
- Manické stavy.
- Závažné obličkové a/alebo pečenné poškodenie.
- Retencia moču.
- Glaukóm s ostrým uhlom.
- Porfýria.
- Vek pod 6 rokov.
- Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

Relatívne kontraindikácie:

- Epileptickí pacienti a pacienti trpiaci hypertrofiou prostaty (ak nie je liečba nevyhnutná).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie.

Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychiatrické stavy, na ktoré je Melipramin predpísaný, môžu byť takisto spojené so zvýšeným rizikom udalostí spojených so samovraždou. Navyše môžu byť tieto stavy komorbidné so závažnou depresívnou poruchou. Pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami je potrebné dodržiavať také isté osobitné opatrenia ako pri liečbe pacientov so závažnou depresívnou poruchou.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom-kontrolovaných klinických štúdií antidepresívnych liekov u dospelých pacientov s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Terapeutický účinok sa nemôže očakávať skôr ako po 2 – 4 týždňoch liečby. Podobne, ako aj u iných antidepresív, neskorý nástup terapeutického účinku predpokladá, že pacientov sklon k samovražde nie je okamžite zmiernený, preto pacient potrebuje starostlivý lekársky dohľad pokiaľ sa nedosiahne významné zlepšenie.

Liečba udržiavacou dávkou musí pokračovať najmenej 6 mesiacov. Liečba imipramínom sa musí ukončiť postupne, hlavne u detí, pretože náhle prerušenie môže zvýrazniť symptómy z vysadenia (nauzea, bolesti hlavy, nevoľnosť, nepokoj, úzkosť, poruchy spánku, arytmie, extrapyramídové symptómy).

Poruchy správania sa môžu objaviť u detí užívajúcich imipramín na liečbu enuresis nocturna.

V prípade bipolárnej depresie, imipramín môže vyprovokovať mániu. Tento liek sa nesmie používať počas manických epizód.

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie buprenorfinu s inými sérotonínergickými liekmi ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) alebo tricyklické antidepresíva (TCA) ako je imipramín, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

Podobne, ako iné tricyklické antidepresíva, imipramín znižuje prah kŕčov, preto epileptici a pacienti so spazmofiliou a epilepsiou v anamnéze vyžadujú prísny lekársky dohľad a zodpovedajúcu antikonvulzívnu liečbu (pozri časť 4.5 Fenytoín; Induktory pečenej enzýmov). Výskyt epileptických záchvatov je závislý od dávky.

Liečba Melipraminom zvyšuje riziko elektrokonvulzívnej liečby, preto sa počas elektrokonvulzívnej liečby neodporúča.

Ako paradoxná reakcia, sa môže počas prvých dní liečby zintenzívniť úzkosť u panických pacientov liečených tricyklickými antidepresívami. Zvýšená úzkosť sa zvyčajne spontánne stratí o 1 až 2 týždne, ale v prípade nutnosti môže byť liečená derivátmi benzodiazepínov (pozri časť 4.2). U psychotických pacientov sa môže na začiatku liečby tricyklickými antidepresívami objaviť zvýšený nepokoj, úzkosť a agitovanosť.

Pre anticholinergný účinok, užívanie imipramínu vyžaduje starostlivú lekársku kontrolu v prípadoch glaukómu, hypertrofiie prostaty a závažnej obštipácie, pretože liečba môže zvýšiť závažnosť týchto prejavov. Znížená tvorba slz a nahromadenie mukózneho sekrétu môže viesť k poškodeniu epitelu rohovky u pacientov používajúcich kontaktné šošovky.

V prípade ischemickej choroby srdca, hepatálnych a renálnych porúch a diabetes mellitus (zmeny hladín cukru v krvi) sa imipramín musí podávať opatrne.

Liečba pacientov s tumormi nadobličiek (feochromocytóm alebo neuroblastóm) vyžaduje špeciálnu pozornosť, pretože imipramín môže vyvolať hypertenznú krízu.

Liečba pacientov s hypertyreózou a tých, ktorí užívajú lieky na štítnu žľazu, si vyžaduje prísny lekársky dohľad kvôli riziku nežiaducich účinkov na myokard.

Kvôli možnosti zvýšeného rizika arytmie a hypotenzie počas celkovej anestézie, anesteziológ musí byť informovaný o liečbe imipramínom pred chirurgickým zákrokom.

V ojedinelých prípadoch liečby imipramínom boli hlásené eozinofília, leukopénia, agranulocytóza, trombocytopénia a purpura, preto sa musí pravidelne sledovať krvný obraz.

Hyponatriémia (zvyčajne u starších pacientov) sa spája s užívaním všetkých typov antidepresív a treba ju zvážiť u všetkých pacientov, u ktorých sa objavia symptómy ako napr. ospalosť, zmätenosť alebo kŕče.

Pri dlhodobej liečbe imipramínom sa zaznamenal zvýšený výskyt zubných kazov, preto sa vyžaduje pravidelná kontrola chrupu.

Nežiaduce účinky môžu byť závažnejšie u starších a mladých pacientov, preto najmä na začiatku liečby sa musia podávať nižšie dávky (pozri časť 4.2).

Imipramín spôsobuje fotosenzitivitu, preto sa počas liečby treba vyhýbať slneniu.

U predisponovaných a/alebo starších pacientov môže imipramín spôsobiť anticholinergný (delirantný) psychosyndróm, ktorý sa normalizuje niekoľko dní po ukončení liečby.

Pomocné látky

Melipramin filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Je zakázané konzumovať alkoholické nápoje počas liečby imipramínom.

Pred liečbou a počas liečby sa odporúča sledovať v pravidelných intervaloch nasledujúce:

- Krvný tlak (najmä u pacientov s nestabilnou cirkuláciou alebo hypotenziou)
- Pečeňové funkcie (najmä u pacientov s ochoreniami pečene)
- Diferenciálny krvný obraz (okamžite v prípadoch horúčky, laryngitídy, pretože to môžu byť prejavy leukopénie a agranulocytózy, inak na začiatku a pravidelne počas liečby)
- EKG (u starších pacientov a pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami).

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory MAO: treba sa vyhnúť kombinácii s inhibítormi MAO, pretože oba typy liekov pôsobia synergicky a centrálny a periférny noradrenergický účinok môže stúpnuť na toxickú úroveň (hypertenzná kríza, hyperpyrexia, myoklonus, agitácia, kŕče, delírium, kóma).

Z bezpečnostných dôvodov sa liečba imipramínom nesmie začať skôr ako 3 týždne po ukončení liečby inhibítormi MAO (s výnimkou moklobemidu, reverzibilného inhibítora MAO, kde je dostatočná prestávka 24 hodín). Obdobie troch týždňov bez tohto lieku sa takisto musí dodržať, keď sa pacient predstavuje z imipramínu na inhibítora MAO. Nová liečba inhibítormi MAO alebo Melipraminom sa musí začať malými dávkami, ktoré sa môžu postupne zvyšovať pri starostlivom sledovaní klinických efektov.

Alfa2-sympatomimetiká: súbežnému užívaniu apraklonidínu alebo brimodínu sa má zabrániť.

Alprazolam a disulfiram: môže byť potrebné znížiť dávku imipramínu ak sa podáva súbežne s alprazolamom alebo disulfiramom.

Antidiabetiká: počas liečby imipramínom sa môžu meniť hladiny cukru v krvi, preto sa odporúča kontrolovať glykémiu na začiatku a na konci liečby a takisto, keď sa mení dávka.

Anticholinergiká: (napr. fenotiazíny, antiparkinsoniká, antihistaminiká, atropín, biperidín) zvyšujú anticholinergné efekty a nežiaduce účinky (napr. paralytický ileus) ak sa podávajú súbežne s imipramínom. Kombinácia s týmito liekmi si vyžaduje starostlivé monitorovanie pacientov a opatrné prispôbovanie dávky.

Antineoplastiká: súbežnému užívaniu altretamínu sa má zabrániť kvôli riziku závažnej posturálnej hypotenzie.

Antipsychotiká: môžu zvyšovať plazmatické hladiny a tým efekty a nežiaduce účinky tricyklických antidepresív. Môže byť nevyhnutné zníženie dávky. Súbežné podanie s tioridazínom môže vyvolať závažnú arytmiu.

Antivirotiká: pri liečivách ako napr. ritonavir bolo hlásené zvýšenie koncentrácií antidepresív v plazme.

Betablokátory: koncentráciu imipramínu v krvi môžu zvýšiť liečivá ako napr. labetalol a propranolol. Klinický význam týchto interakcií je nejasný.

Blokátory adrenergických neurónov: imipramín môže znížiť antihypertenzívny účinok súbežne podávaných blokátorov adrenergických neurónov (guanetidín, betanidín, rezerpín, klonidín a α -metyldopa). Pacienti vyžadujúci súbežnú liečbu hypertenzie preto musia dostávať antihypertenzíva iných typov (napr. diuretiká, vazodilatancia, alebo β -blokátory).

Blokátory kalciového kanála: hladiny imipramínu v krvi môžu zvýšiť blokátory kalciového kanála ako napr. diltiazem alebo verapamil.

Depresíva CNS: kombinácia imipramínu s depresívami CNS (napr. opiátmi, benzodiazepínmi, barbiturátmi, celkovými anestetikami) a alkoholom výrazne zvyšuje efekty a nežiaduce účinky týchto látok.

Diuretiká: súbežné užívanie tricyklických antidepresív a diuretik môže zvyšovať riziko posturálnej hypotenzie.

Fenytoín: imipramín znižuje antikonvulzívny účinok fenytoínu.

Chinidín: aby sa predišlo riziku porúch vedenia vzruchu a arytmií, tricyklické antidepresíva sa nesmú podávať v kombinácii s antiarytmikami chinidínového typu.

Induktory pečeňových enzýmov: (alkohol, nikotín, meprobamát, barbituráty, antiepileptiká, a pod.) zvyšujú metabolizmus imipramínu a znižujú jeho plazmatické hladiny a antidepresívny účinok.

Inhibítory pečeňových enzýmov: ak sa súbežne podávajú s imipramínom, inhibítory izoenzýmu cytochrómu P-450 2D6, môžu znížiť metabolizmus a takto sa môžu zvýšiť plazmatické hladiny imipramínu. Inhibítory tohto typu zahŕňajú lieky, ktoré nie sú substrátmi pre CYP2D6 (cimetidín, metylfenidát), ale takisto tie, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom (napr. veľa iných antidepresív, fenotiazíny, antiarytmiká typu 1c (propafenón, flekainid). Napriek rôznej potencii, všetky antidepresíva typu SSRI sú inhibítormi CYP2D6. Taktiež sa musí dávať pozor, keď sa imipramín kombinuje s týmito liekmi, a takisto ak sa pacientom zmení liečba z SSRI antidepresív na imipramín (a naopak) najmä v prípade fluoxetínu (pre dlhý polčas eliminácie tohto lieku). Tricyklické antidepresíva môžu zvyšovať plazmatické hladiny antipsychotík (kompetícia na úrovni hepatálnych enzýmov).

Lieky s hormónom štítnej žľazy: môžu zvyšovať antidepresívny účinok imipramínu a takisto jeho kardiálne nežiaduce účinky, preto si súbežné podanie vyžaduje zvláštnu pozornosť.

Nitráty a iné sublingválne podávané liečivá: Znížené vylučovanie slín môže znížiť účinnosť nitrátov a iných sublingválne podávaných liekov. Navyše, nitráty môžu zosilniť hypotenzívne a anticholinergické účinky imipramínu.

Orálne kontraceptíva, estrogény: zníženie účinkov antidepresív a rozvoj toxického účinku antidepresív sa zaznamenal sporadicky u žien, ktoré súbežne užívali orálne kontraceptíva alebo lieky s obsahom estrogénu a tricyklické antidepresíva. Súbežné podávanie týchto liekov si preto vyžaduje opatrnosť a dávky jedného alebo druhého lieku sa musia znížiť, ak sa objaví toxický účinok.

Perorálne antikoagulancia: tricyklické antidepresíva inhibujú metabolizmus perorálnych antikoagulancií a zvyšujú ich eliminačný polčas. To zvyšuje riziko krvácania, preto sa odporúča starostlivý lekársky dohľad a monitorovanie plazmatického protrombínu.

Sympatomimetiká: kardiovaskulárne účinky sympatomimetík (predovšetkým epinefrínu, norepinefrínu, izoprenalínu, efedrínu, fenylefrínu) imipramín zvyšuje.

Iné skupiny liečiv:

Dopaminergiká: nežiaduce účinky na CNS (napr. závrat, triaška, agitácia, záchvaty, zmeny správania a duševného stavu) sa môžu zvýšiť ak sa tricyklické antidepresíva užívajú súbežne s dopaminergikami ako napr. selegilín.

(Použitie ireverzibilného selektívneho inhibítora MAO-B selegilínu je kontraindikované, pozri časti 4.3 a 4.5.)

Sérotonínnergické lieky: ak sa imipramín podáva s inými sérotonínnergými látkami (ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory monoaminoxidázy (MAOI), tricyklické antidepresíva (TCA), ľubovník bodkovaný, lítium, buspiron, triptány, tramadol, atď.) môže sa objaviť sérotonínový syndróm.

Buprenorfín sa má používať s opatrnosťou, keď je súbežne podávaný so sérotonínnergickými liekmi ako je imipramín, kvôli zvýšenému riziku vzniku sérotonínového syndrómu, stavu potenciálne ohrozujúceho život (pozri časť 4.4).

Centrálne účinkujúce anorektiká, ktoré účinkujú posilnením katecholamínovej alebo sérotonínovej činnosti v mozgu: súbežné užívanie sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku nežiaducich účinkov na CNS (napr. závrat, triaška, agitácia, záchvaty, zmeny správania a duševného stavu).

Tricyklické antidepresíva môžu tiež interagovať s nasledovnými skupinami liečiv:

- **Analgetiká:** môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov (nefopam), kŕčov (tramadol), sedácie (opiooidné analgetiká) alebo komorových arytmií. Ako sérotonínergné liečivo, tramadol môže interakciu s imipramínom vyvolať sérotonínový syndróm.
- **Antiarytmiká:** zvýšené riziko komorových arytmií pri liečivách, ktoré predlžujú QT interval.
- **Myorelaxanciá:** zvýšený myorelaxačný účinok baklofenu.
- **Antihypertenzíva:** imipramín môže potencovať hypotenzívny efekt týchto liečiv.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pretože sa v niektorých prípadoch našiel možný vzťah medzi liečbou tricyklickými antidepresívami a malformáciami plodu, užívanie týchto liekov je počas gravidity kontraindikované.

Dojčenie

Imipramín sa vylučuje do materského mlieka. Preto je liek kontraindikovaný počas obdobia dojčenia.

Fertilita

Účinky na fertilitu nie sú známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Užívanie Melipramínu predpokladá zvýšené riziko nehôd (rozmazané videnie, ospalosť a iné CNS príznaky (pozri časť 4.8)), preto na začiatku liečby je zakázané vedenie vozidiel a obsluha strojov. Neskôr, rozsah a doba trvania zákazu sa musí stanoviť lekárom individuálne. Pacientov treba upozorniť, že alkohol alebo iné lieky môžu zosilniť tieto účinky (pozri časť 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sa nevyhnutne nemusia objaviť u každého pacienta. Niektoré nežiaduce účinky sú závislé od dávky, môžu sa normalizovať po znížení dávky alebo spontánne počas liečby. Určité nežiaduce účinky je ťažké rozlíšiť od prejavov depresie (napr. únava, poruchy spánku, agitácia, úzkosť, sucho v ústach).

Podanie imipramínu sa musí ukončiť ak sa objavia závažné neurologické alebo psychiatrické reakcie. Starší pacienti sú zvlášť citliví na anticholinergné, neurologické, psychiatrické alebo kardiovaskulárne účinky. Ich schopnosť metabolizovať a vylučovať lieky môže byť znížená, čo vedie k riziku zvýšených plazmatických koncentrácií.

Hlásené nežiaduce účinky Melipramínu sú klasifikované podľa orgánových systémov a uvedené nižšie ako:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a purpura, eozinofília

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: systémové anafylaktické reakcie vrátane hypotenzie, alergická alveolitída (pneumonitída) s eozinofiliou alebo bez

Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: zväčšenie prsných žliaz, galaktorea, SIADH (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu), zvýšenie alebo zníženie hladiny cukru v krvi

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: zvýšenie telesnej hmotnosti

Časté: anorexia

Zriedkavé: zníženie telesnej hmotnosti

Psychické poruchy

Časté: zmätenosť a delírium (zvlášť u geriatrických pacientov a pacientov s Parkinsonovou chorobou), dezorientácia a halucinácie, kolísanie z depresie do hypománie alebo mánie, agitovanosť, nepokoj, zvýšená úzkosť, únava, ospalosť, poruchy spánku, poruchy libida a potencie

Menej časté: aktivácia psychotických príznakov

Zriedkavé: agresivita

Neznáme: paranoidné bludy sa môžu zhoršiť počas liečby tricyklickými antidepresívami. Častejšie sú pozorované u starších ľudí alebo pacientov užívajúcich vysoké dávky.

Prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania boli hlásené počas liečby imipramínom alebo krátko po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: triaška

Časté: parestézia, bolesť hlavy, závraty

Menej časté: epileptické záchvaty

Zriedkavé: extrapyramídové symptómy, ataxia, myoklonus, poruchy reči, zmeny EEG

Poruchy oka

Veľmi časté: poruchy akomodácie, rozmazané videnie

Zriedkavé: glaukóm, mydriáza

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi časté: sínusová tachykardia a klinicky nevýznamné zmeny na EKG (T a ST zmeny) u pacientov s normálnym kardiálnym stavom

Časté: arytmie, poruchy vedenia vzruchu (rozšírenie QRS komplexu a PR intervalu, blok v uzle alebo blok ramienka), palpácie

Zriedkavé: kardiálna dekompenzácia

Poruchy ciev

Veľmi časté: posturálna hypotenzia, návaly tepla

Zriedkavé: zvýšený krvný tlak, periférne vazospastické reakcie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: zápcha, sucho v ústach

Časté: vracanie, nevoľnosť

Zriedkavé: paralytický ileus, abdominálne poruchy, stomatitída, lézie jazyka

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída s alebo bez žltacky, zhoršenie funkcie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: potenie

Časté: alergické kožné reakcie (kožná vyrážka, žihľavka)

Zriedkavé: edém (lokálny alebo generalizovaný), fotosenzitivita, pruritus, petechie, vypadávanie vlasov

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: poruchy močenia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: hyperpyrexia, slabosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: zvýšené hladiny transamináz

Abstinenčné príznaky pozorované pri ukončení liečby imipramínom

Hoci imipramín nevyvoláva závislosť, pri náhlom ukončení liečby sa môžu objaviť abstinenčné príznaky a tieto zahŕňajú nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, hnačku, bolesti hlavy, nespavosť, nervozitu, úzkosť, podráždenosť a nadmerné potenie (pozri časť 4.4).

Stavy spojené s tehotenstvom, šestonedelím a perinatálnym obdobím

Útlm dýchania, nepokoj a abstinenčné príznaky boli hlásené u novorodencov, ktorých matky užívali imipramín počas posledného trimestra tehotenstva.

Skupinový efekt

Epidemiologické štúdie vykonané hlavne na pacientoch vo veku 50 rokov a viac poukázali na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva. Mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku nie je známy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Prejavy a príznaky predávkovania imipramínom sú podobné ako pri iných tricyklických antidepresívach. Srdečné abnormality a neurologické poruchy sú hlavnými komplikáciami. U detí má byť užitie akéhokoľvek množstva považované za závažné a potenciálne fatálne.

Symptómy sa zvyčajne objavia v priebehu 4 hodín po užití a dosiahnu maximálnu závažnosť po 24 hodinách. Vzhľadom k pomalšej absorpcii (zvýšený anticholinergický účinok v dôsledku predávkovania), dlhému polčasu a enterohepatálnej cirkulácii tohto liečiva môže byť pacient v ohrození až 4 – 6 dní. Hlavné symptómy predávkovania zahŕňajú:

- **Účinky na centrálny nervový systém:** ospalosť, stupor, kóma, ataxia, nepokoj, agitácia, hyperreflexia, svalová stuhnutosť, atetoidné a choreiformné pohyby, krče.

- Účinky na kardiovaskulárny systém: hypotenzia, tachykardia, arytmia, poruchy vedenia vzruchu, zlyhanie srdca; vo veľmi zriedkavých prípadoch zastavenie srdca.
- Navyše sa môžu objaviť: depresia dýchania, cyanóza, šok, vracanie, horúčka, mydriáza, potenie a oligúria alebo anúria.

Liečba:

Pri akomkoľvek podozrení na predávkovanie imipramínom musí byť pacient prevezený do nemocnice a musí byť sledovaný najmenej 72 hodín. Neexistuje špecifické antidotum a liečba je zásadne symptomatická a podporná. Pretože anticholinergné účinky tohto lieku môžu oddialiť vyprázdňovanie žalúdka (na 12 hodín a dlhšie), musí sa urobiť výplach žalúdka alebo vyvolať vracanie, ak je pacient pri vedomí a čo najskôr podať aktívne uhlie.

Vyžaduje sa kontinuálne monitorovanie kardiovaskulárneho systému, krvných plynov a elektrolytov. Ako symptomatická liečba sa môžu použiť: antikonvulzívna liečba (i.v. diazepam, fenytoín, fenobarbital, inhalačné anestetikum + myorelaxans); umelé dýchanie, zavedenie dočasného srdcového pacemakeru, plazmové expandéry, dopamín alebo dobutamín v intravenózne infúzii, vo výnimočných prípadoch môže byť nevyhnutná resuscitácia.

Hemodialýza alebo peritoneálna dialýza sú neúčinné, pretože plazmatické koncentrácie imipramínu sú nízke.

Pretože je známe, že fyzostigmín môže spôsobiť závažnú bradykardiu, asystóliu a záchvaty, jeho použitie sa v prípadoch predávkovania imipramínom neodporúča.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, antidepresíva, neselektívne inhibítory spätného vychytávania monoamínov, ATC kód: N06AA02.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus jeho účinku nie je úplne jasný. Imipramín, dibenzoazepínový derivát, je tricyklické antidepresívum. Imipramín inhibuje synaptické spätné vychytávanie noradrenalínu a serotonínu uvoľneného neuronálnym stimulom, a teda uľahčuje noradrenergný a serotonínový prenos. Imipramín napomáha inhibičnému účinku na muskarínové a H₁ histamínové receptory, preto má anticholinergné a mierne sedatívne účinky.

Antidepresívny účinok sa rozvíja postupne: optimálny terapeutický účinok možno očakávať po 2 – 4 (prípadne 6 – 8) týždňoch liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa imipramín dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Súbežný príjem jedla neovplyvňuje absorpciu imipramínu.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem imipramínu je 21 l/kg.

Okolo 86 % imipramínu sa viaže na plazmatické proteíny. Koncentrácie imipramínu v cerebrospinálnej tekutine a plazme sú vysoko korelované.

Biotransformácia

Zlúčenina podlieha intenzívnemu first-pass metabolizmu v pečeni: jeho hlavný, farmakologicky aktívny metabolit dezipramín, sa tvorí demetyláciou. Plazmatické hladiny imipramínu a dezipramínu vykazujú vysokú individuálnu variabilitu. Po 10 dňoch liečby s 50 mg imipramínu trikrát denne, ustálené

plazmatické hladiny imipramínu kolíšu medzi 33 a 85 ng/ml a dezipramínu medzi 43 a 109 ng/ml. U starších pacientov sú kvôli zníženému metabolizmu plazmatické hladiny zvyčajne vyššie oproti mladším pacientom.

Eliminácia

Imipramín sa vylučuje obličkami (okolo 80 %) a stolicou (približne 20 %) hlavne vo forme inaktívnych metabolitov. Vylučovanie imipramínu a jeho aktívneho metabolitu dezipramínu močom a stolicou v nezmenenej forme tvorí približne 5 – 6 % podanej dávky. Po podaní jednotlivej dávky počas eliminácie imipramínu je približne 19 hodín a kolíše medzi 9 – 28 hodinami, u starších pacientov a v prípade predávkovania sa môže významne zvýšiť.

Imipramín prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka.

Charakteristiky u pacientov: Koncentrácie imipramínu v plazme sú vyššie u starších pacientov oproti mladším pacientom vzhľadom k zníženému metabolickému klírensu.

U detí sa priemerný klírens a počas eliminácie signifikantne nelíši od dospelých pacientov, ale individuálna variabilita je vysoká.

U pacientov so závažným poškodením obličiek nenastávajú zmeny v renálnej exkrécii imipramínu a jeho biologicky aktívnych nekonjugovaných metabolitov. Avšak rovnovážne plazmatické koncentrácie konjugovaných metabolitov, ktoré sa považujú za biologicky neaktívne, sú zvýšené. Klinický význam tohto zistenia je neznámy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita, mutagenita, fertilita

Podľa predklinických *in vivo* a *in vitro* štúdií imipramín nemá žiadny mutagénny alebo karcinogénny potenciál. Účinky na fertilitu nie sú známe.

Predklinické štúdie nepreukázali teratogenitu imipramínu. Skúšania s vysokými dávkami parenterálne podaného imipramínu, ktoré viedli hlavne k závažným embryotoxickým účinkom matky boli nepresvedčivé pokiaľ ide o teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
povidón XL10
mastenec
povidón K25
monohydrát laktózy (110,5 mg)
hypromelóza
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
dimetikón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 filmom obalených tabliet v hnedej sklenenej fľaši uzatvorenej poistným PE uzáverom s tlmičom nárazov.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

68/0259/70-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. februára 1970
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021