

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melipramin 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje imipramini hydrochloridum 25 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 105 mg laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: lesklé potahované tablety hnědé barvy, velikosti 8,4x3,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba deprese.
- Léčba enurézy u pediatrických pacientů (enuresis nocturna): v případě, že nebyla nalezena žádná organická abnormalita, mohou být přípravkem léčeny děti od 6 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Je nutná individuální titrace dávky.

Doporučená počáteční dávka je obvykle nízká a zvyšuje se pouze postupně. Pacientům se zvýšeným rizikem suicidálního chování mají být předepisovány nižší dávky.

Léčba je obvykle dlouhodobá (několik let). Maximální dávka pro celou dobu léčby nebyla stanovena.

Dospělí: počáteční dávka 25 mg jednou až třikrát denně může být zvyšována až na 150-200 mg/den.

Následná udržovací dávka má být stanovena individuálně postupným snižováním dávky, obvykle na 50 až 100 mg denně.

U hospitalizovaných pacientů, tj. u těžkých případů, může být dávka zvýšena na 100 mg třikrát denně, dokud není vidět výrazné zlepšení. Následně má být opět určena individuální udržovací dávka, a to postupným snižováním dávky, obvykle na asi 100 mg denně.

Zvláštní populace

Starší osoby: pacienti nad 60 let mohou vyžadovat nižší dávku imipraminu, než je dávka doporučená výše. Protože pomocí přípravku Melipramin 25 mg potahované tablety není možné získat nižší dávku než 25 mg imipraminu, nemá se tento přípravek používat k zahájení léčby u starších pacientů.

Pediatrická populace: k léčbě nočního pomočování se tablety podávají 1 hodinu před spaním.

Více než 11 let (hmotnost 35 až 54 kg): 50-75 mg denně;

8 až 11 let (hmotnost 25 až 35 kg): 25-50 mg denně;

6 až 7 let (hmotnost 20 až 25 kg): 25 mg denně.

Méně než 6 let: Nesmí být podáván dětem do 6 let.

Dávka nemá překročit 75 mg denně. Maximální délka léčby nemá překročit tři měsíce a její ukončení má být postupné. Pokud dojde k recidivě, léčba nemá být znovu zavedena, pokud nebylo provedeno celkové vyšetření pacienta.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety přípravku Melipramin se polykají vcelku, nerozkousané, s malým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- mánie
- glaukom s úzkým úhlem
- retence moči
- těžká porucha funkce jater a/nebo ledvin
- současná léčba inhibitory MAO (např. moklobemid)
- pacienti s onemocněním srdce (ischemie, srdeční selhání, arytmie) a pacienti po nedávno prodělaném infarktu myokardu
- děti do 6 let

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti mají být upozorněni, aby po dobu léčby přípravkem Melipramin NEPOŽÍVALI alkoholické nápoje.

U pacientů léčených tímto přípravkem je vhodnější se vyhnout elektrokonvulzivní terapii.

Vzhledem k tomu, že tricyklická antidepresiva snižují křečový práh, má být imipramin používán s extrémní opatrností u pacientů s epilepsií a jinými predispozicemi, např. poškozením mozku různé etiologie, současným užíváním neuroleptik, s vysazením alkoholu nebo léčivých přípravků s antikonvulsivními vlastnostmi (např. benzodiazepiny). Výskyt záchvatů se zdá být závislý na dávce.

U pacientů s bipolární depresí může imipramin vyvolat mánii; během epizody mánie nemá být podáván.

I když byly hlášeny změny v počtu leukocytů při užívání imipraminu pouze v ojedinělých případech, je třeba, zejména během několika prvních měsíců léčby, pravidelně kontrolovat krevní obraz a sledovat příznaky, jako je horečka a bolest v krku. Kontrola se také doporučuje v průběhu dlouhodobé léčby.

Hyponatremie (obvykle u starších pacientů) je spojena se všemi typy antidepresiv a má být brána v úvahu u všech pacientů, u kterých se objeví symptomy, jako je ospalost, zmatenost nebo křeče.

Opatrnosti je třeba při podávání tricyklických antidepresiv pacientům s poruchou funkce ledvin (těžká porucha viz bod 4.3).

Opatrnosti je třeba při podávání tricyklických antidepresiv pacientům s nádory dřeně nadledvin (např. feochromocytom, neuroblastom), protože mohou vyprovokovat hypertenzní krizi.

Opatrnosti je třeba u pacientů s hypertyreózou nebo při souběžném podávání přípravků k léčbě štítné žlázy, mohou se vyskytnout zhoršené nežádoucí účinky na srdeční funkci.

Vzhledem k anticholinergním vlastnostem imipraminu má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou zvýšeného nitroočního tlaku, glaukomu s úzkým úhlem nebo retencí moče (např. onemocnění prostaty).

Opatrnosti je třeba u pacientů s chronickou zácpou. Tricyklická antidepresiva mohou způsobit paralytický ileus zejména u starších osob a pacientů upoutaných na lůžko.

Před celkovou nebo lokální anestezií má být anesteziolog upozorněn, že pacient užívá imipramin. Anestetika podávaná při tri/tetracyklické antidepresivní terapii mohou zvýšit riziko arytmii a hypotenze (viz bod 4.5).

V souvislosti s anticholinergními účinky tricyklických antidepresiv vyvolávajících sníženou tvorbu slz a akumulace mukoidních sekretů může dojít k poškození epitelu rohovky u pacientů s kontaktními čočkami.

Imipramin může vyvolat úzkost, pocity neklidu a hyperexcitaci u neklidných pacientů a pacientů s doprovodnými příznaky schizofrenie.

U schizofrenních pacientů užívajících tricyklická antidepresiva byla občas pozorována aktivace psychózy. Hypomanické nebo manické epizody byly také hlášeny během depresivní fáze u pacientů s cyklickými afektivními poruchami podstupujících léčbu tricyklickými antidepresivy. V takových případech může být potřebné snížit dávku imipraminu nebo jeho vysazení a podávat jiné antipsychotikum. Pokud tyto epizody odezní, může být znovu v případě potřeby podávána nízká dávka imipraminu.

Vzhledem k možným nežádoucím účinkům je třeba se vyvarovat náhlého ukončení léčby (viz bod 4.8). U dětí léčených imipraminem se při léčbě nočního pomočování mohou objevit poruchy chování.

Při použití tricyklických antidepresiv k léčbě pacientů s panickou poruchou může dojít k výskytu paradoxní úzkostné neurozy. Tento stav obvykle netrvá déle než dva týdny a lze jej zvládnout deriváty benzodiazepinů.

Před zahájením léčby a po celou dobu jejího trvání je třeba provádět tato vyšetření a laboratorní testy:

- krevní tlak,
- jaterní testy,
- EKG,
- diferenciální krevní obraz.

Sebevražda/sebevražděné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražděných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody souvisejících se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražděné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražděných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražděného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražděného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Všichni pacienti musí být pod přísným dohledem z důvodu rizika sebevražděného chování.

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání přípravku Melipramin a buprenorfinu může vést k serotoninovému syndromu, což

je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky.

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Pomocné látky

Melipramin obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Melipramin nesmí být užíván v kombinaci s inhibitory MAO, protože dva typy léčivých přípravků působí synergicky a centrální a periferní noradrenergní účinky se mohou zvyšovat na toxickou úroveň (možné zvýšení krevního tlaku, hypertenzní krize, hyperpyrexie, myoklonus, agitovanost, křeče, delirium), kóma).

Z bezpečnostních důvodů nemá být léčba imipraminem zahájena dříve než 3 týdny po přerušení léčby inhibitory MAO (s výjimkou moklobemidu, reverzibilního inhibitoru MAO, kde je dostatečná přestávka 24 hodiny).

Je-li pacient převeden z tricyklického antidepresiva na inhibitor MAO, musí být také dodržena třítýdenní doba vymývání. Nová léčba inhibitorem MAO nebo přípravkem Melipramin má být zahájena malými dávkami, které lze postupně zvyšovat s pečlivým sledováním klinických účinků.

Zvláštní opatření je třeba při užívání přípravku Melipramin současně s těmito léčivými přípravky:

- Barbituráty: zvýšení metabolismu imipraminu a je možné snížení jejich účinku. Adice nežádoucích účinků obou látek je také možná.
- Fenytoin: imipramin inhibuje metabolismus fenytoinu a tím vede ke zvýšení sérové koncentrace fenytoinu a ke zvýšení toxicity. Také je možné zvýšení rizika vzniku epileptického záchvatu.
- Guanetidin: imipramin by mohl snížit absorpci guanetidinu do adrenergických neuronů, a to by mohlo vést ke snížení antihypertenzního účinku. Mohou být vyžadovány vyšší dávky guanetidinu nebo alternativní antihypertenzní látka.
- Klonidin: Melipramin může zhoršit antihypertenzní účinek klonidinu kvůli farmakologickému antagonismu na centrálních alfa-2 receptorech. Používají se zde obdobná opatření jako pro guanetidin.
- Fluvoxamin: výsledkem kombinace fluvoxaminu s imipraminem může být snížený metabolismus imipraminu. Fluvoxamin signifikantně zvyšuje poločas imipraminu a snižuje clearance, což vede k toxicitě imipraminu. Snížení dávek obou látek může být nezbytné.
- Imipramin může potencovat anticholinergní účinky jiných léčivých přípravků (srdeční frekvence, sucho v ústech a zhoršení konstipace).
- Imipramin ovlivňuje účinky alkoholu a látek tlumících CNS. U alkoholiků byla hlášena vyšší rychlost clearance a porušený metabolismus imipraminu.
- Alprazolam a disulfiram: Pokud je imipramin podáván současně s alprazolamem a disulfirame, může být potřeba snížit dávky imipraminu.
- Neuroleptika: Současné užívání může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám tricyklických antidepresiv, ke sníženému křečovému prahu a záchvatům. Kombinace s thioridazinem může vyvolat závažné srdeční arytmie.
- Betablokátory: koncentrace imipraminu v krvi může být zvýšena léky, jako je labetalol a propranolol. Klinický význam těchto interakcí je nejistý.
- Diuretika: Současné užívání tricyklických antidepresiv a diuretik může zvýšit riziko vzniku posturální hypotenze.
- Stimulancia alfa₂ - adrenoceptoru: je třeba se vyhnout současnému užívání brimonidinu.
- Antikoagulancia: Tricyklická antidepresiva mohou posilovat antikoagulační účinek kumarinových přípravků tím, že inhibují jaterní metabolismus antikoagulačními. Proto se doporučuje pečlivé monitorování plazmatického protrombinu.
- Sympatomimetika: Imipramin může posilovat kardiovaskulární účinky adrenalinu (epinefrinu),

efedrinu, isoprenalinu, noradrenalin (norepinefrinu), fenylefrin a fenylpropanolaminu (např. jako součást lokálních anestetik a nosních kapek).

- Chinidin: Vzhledem k aktivitě blokátorů sodíkových kanálů (účinky jako chinidin) by se tricyklická antidepresiva neměla používat v kombinaci s antiarytmickými látkami typu chinidinu (třída A).
- Induktory jaterních enzymů: Látky, které aktivují jaterní enzymový systém monoxygenázy (např. barbituráty, karbamazepin, fenytoin, nikotin a perorální antikoncepce), mohou urychlit metabolismus a snížit plazmatické koncentrace imipraminu, což má za následek snížení účinnosti. Plazmatické hladiny fenytoinu a karbamazepinu mohou být zvýšeny i s odpovídajícími nežádoucími účinky. Může být nutné upravit dávkování těchto přípravků.
- Cimetidin, methylenfenidát: Tyto léky mohou zvyšovat plazmatické hladiny imipraminu, jeho dávka proto má být snížena.
- Estrogeny: Existují důkazy, že estrogeny mohou někdy paradoxně snížit účinky imipraminu a ve stejnou dobu způsobit toxicitu imipraminu. Může být potřeba upravit dávky těchto přípravků.
- Antivirotika: Léky jako ritonavir mohou způsobit zvýšení plazmatických koncentrací antidepresiv.
- Blokátory kalciových kanálů: Diltiazem a verapamil, blokátory kalciových kanálů, mohou zvýšit hladinu imipraminu v krvi.
- Nitráty: Snížená sekrece slin může snížit účinnost sublingválních nitrátových přípravků.
- Dopaminergní látky: Pokud jsou tricyklická antidepresiva užívána současně s dopaminergními přípravky, jako je selegilin a entakapon, může být zvýšena CNS toxicita.
- Centrálně působící látky potlačující chuť k jídlu: Souběžné užívání se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku toxicity na CNS.
- Protinádorová léčiva: Vzhledem k riziku závažné posturální hypotenze je třeba se vyhnout souběžnému užívání altretaminu.
- Opatrnosti je třeba při souběžném podávání přípravků k léčbě štítné žlázy.
- Buprenorfin: Současné užití buprenorfinu s tricyklickými antidepresivy (TCA), jako je imipramin, může vést ke vzniku serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.4).

Tricyklická antidepresiva se mohou také vzájemně ovlivňovat s následujícími třídami léčivých přípravků:

- Analgetika: Možné zvýšení rizika anticholinergních nežádoucích účinků a konvulzí (nefopam), křečí a serotoninového syndromu (tramadol), sedace (opioidní analgetika) nebo komorové arytmie.
- Antiarytmika: Zvýšené riziko komorových arytmií způsobených léčivými přípravky, které prodlužují QT interval.
- Svalová relaxancia: Zvýšený účinek svalového relaxansu baklofenu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Není evidován žádný důkaz o bezpečnosti léčivého přípravku v průběhu těhotenství. Objevily se izolované zprávy o možném spojení mezi použitím tricyklických antidepresiv a nežádoucími účinky na plod (vývojové poruchy). Je třeba se vyhnout léčbě imipraminem během těhotenství, pokud očekávaný přínos nepřeváží potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, jejichž matky užívaly imipramin až do porodu, se během několika prvních hodin nebo dnů vyvinuly dušnost, letargie, koliky, podrážděnost, hypotenze nebo hypertenze, třes nebo křeče. Pokud je to možné, měl by být imipramin postupně vysazen nejpozději 7 týdnů před vypočítaným datem porodu.

Kojení

Vzhledem k tomu, že imipramin je vylučován do mateřského mléka, má být podáván pouze v případě, že benefit převáží možné riziko.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Imipramin může nepříznivě ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, koordinaci pohybů a rychlé rozhodování. Proto je třeba, aby se pacienti, kteří si stěžují na takové ovlivnění, vyvarovali řízení motorových vozidel, obsluhy strojů a provádění prací se zvýšeným rizikem nehod. Později v průběhu léčby musí být u jednotlivých pacientů individuálně rozhodnuto o tom, zda je pro ně bezpečné pokračovat v těchto činnostech.

4.8 Nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a upraví se při snížení dávky anebo odezní spontánně v průběhu léčby. Některé nežádoucí účinky se obtížně odlišují od symptomů deprese (např. únava, poruchy spánku, vzrušení, úzkost, sucho v ústech).

Podávání imipraminu má být přerušeno, pokud se objeví závažné neurologické nebo psychiatrické reakce.

Starší pacienti jsou obzvláště citliví na anticholinergní, neurologické, psychiatrické nebo kardiovaskulární účinky. Jejich schopnost metabolizovat a vylučovat léky může být snížena, což vede k riziku zvýšených koncentrací v plazmě.

Četnost nežádoucích účinků přípravku Melipramin je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $\leq 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky jsou v každé skupině četností seřazeny dle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a purpura, eosinofilie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: systémové anafylaktické reakce včetně hypotenze, alergická alveolitida (pneumonitida) s eozinofilií nebo bez ní

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné: zvětšení prsů, galaktorea, SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu), zvýšení nebo snížení hladiny cukru v krvi

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: zvýšení tělesné hmotnosti

Časté: anorexie

Vzácné: snížení tělesné hmotnosti

Psychiatrické poruchy

Časté: zmatené blouznění (zejména u geriatrických pacientů a pacientů s Parkinsonovou chorobou), dezorientace a halucinace, změny nálad od deprese k hypománii nebo mánii, agitovanost, neklid, zvýšená úzkost, únava, ospalost, poruchy spánku, poruchy libida a potence

Vzácné: aktivace psychotických příznaků

Velmi vzácné: agresivita

Není známo: Paranoidní halucinace mohou posílit v průběhu léčby tricyklickými antidepresivy. Jsou častěji vidět u starších osob nebo u pacientů užívajících vysoké dávky.

Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby imipraminem nebo brzy po ukončení léčby (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Velmi časté: tremor

Časté: parestezie, bolest hlavy, závratě

Vzácné: epileptické záchvaty

Velmi vzácné: extrapyramidové symptomy, ataxie, myoklonus, poruchy řeči, změny EEG

Poruchy oka

Velmi časté: poruchy akomodace, rozmazané vidění

Vzácné: glaukom, mydriáza

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy

Velmi časté: sinusová tachykardie a klinicky irelevantní změny na EKG (T a ST změny) u pacientů s pravidelnou srdeční funkcí

Časté: arytmie, poruchy vedení vzruchu (rozšíření QRS komplexu a PR intervalu, blokáda raménka), palpitace

Velmi vzácné: srdeční dekompenzace

Cévní poruchy

Velmi časté: posturální hypotenze, návaly horka

Velmi vzácné: zvýšený krevní tlak, periferní vazospastická reakce

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: zácpa, sucho v ústech

Časté: zvracení, nauzea

Velmi vzácné: paralytický ileus, abdominální poruchy, stomatitida, poranění jazyka

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: poruchy jaterních funkcí

Velmi vzácné: hepatitida se žloutenkou nebo bez

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: pocení

Časté: kožní alergické reakce (kožní vyrážka, kopřivka)

Velmi vzácné: otoky (lokální nebo celkové), fotosenzitivita, pruritus, petechie, ztráta vlasů

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: potíže s močením

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: vysoká horečka, slabost

Vyšetření

Časté: zvýšení transamináz

Velmi vzácné: hyponatremie byla obvykle u starších pacientů spojena se všemi typy antidepresiv (viz bod 4.4).

Ostatní účinky:

ačkoliv nevyvolává závislost, při náhlém ukončení léčby se mohou objevit abstinенční příznaky, které zahrnují nauzeu, zvracení, bolest břicha, průjem, bolest hlavy, nespavost, nervozitu, úzkost, podrážděnost a nadměrné pocení (viz bod 4.4).

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Respirační deprese, neklid a abstinенční příznaky byly hlášeny u novorozenců, jejichž matky užívaly imipramin během posledního trimestru těhotenství.

Skupinové účinky

Epidemiologické studie, především ty, které byly provedeny u pacientů ve věku 50 let a výše, ukázaly zvýšené riziko fraktur u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky předávkování imipraminem jsou podobné jako u jiných tricyklických antidepresiv. Srdeční abnormality a neurologické poruchy jsou hlavní komplikace. U dětí musí být náhodné požití jakéhokoli množství považováno za závažné a potenciálně fatální.

Známky a příznaky: Příznaky se obvykle objevují během 4 hodin po požití a maximální závažnosti dosáhnou po 24 hodinách. Vzhledem k opožděné absorpci (zvýšený anticholinergní účinek v důsledku předávkování), dlouhému poločasu a enterohepatálnímu oběhu, pacient může být v ohrožení 4 až 6 dnů. Hlavní příznaky předávkování zahrnují:

- Účinky na centrální nervový systém: závratě, ospalost, stupor, kóma, ataxie, neklid, agitovanost, zvýšené reflexy, svalová ztuhlost, atetoidní a choreiformní pohyby, křeče.
- Účinky na kardiovaskulární systém: Hypotenze, tachykardie, arytmie, poruchy vedení vzruchu, šok, selhání srdce; ve velmi vzácných případech zástava srdce.
- Navíc: respirační deprese, cyanóza, šok, zvracení, horečka, pocení, mydriáza a oligurie nebo anurie.

Léčba: Neexistuje žádné specifické antidotum imipraminu. Léčba je v podstatě symptomatická a podpůrná. Pokud je pacient plně při vědomí, je třeba snížit vstřebávání přípravku a ihned má být proveden výplach žaludku a vyvoláno nucené zvracení. Má-li pacient poruchou vědomí, mají být zajištěny dýchací cesty manžetou endotracheální trubice před zahájením výplachu žaludku, nemělo by být vyvoláno zvracení. Tato opatření se doporučují po dobu až 12 hodin nebo i déle po předávkování, protože anticholinergní účinek tohoto přípravku může zpomalit vyprazdňování žaludku. Podání aktivního uhlí může pomoci snížit absorpci přípravku.

Pacienti s hlavními příznaky předávkování, zejména děti, musí být nejméně po dobu 72 hodin ošetřováni na jednotce intenzivní péče, kde je možné zajistit plnou podporu vitálních funkcí.

Léčba symptomů je založena na moderních metodách intenzivní péče s kontinuálním monitorováním srdečních funkcí, krevních plynů a elektrolytů, a pokud je to nutné, mimořádná opatření, jako například antikonvulzivní terapie, umělé dýchání, vložení dočasného kardiostimulátoru, plazmový expandér, dopamin nebo dobutamin intravenózní infuzí, resuscitace.

Každé vážné předávkování vyžaduje nepřetržité monitorování srdeční činnosti po dobu nejméně 48 hodin a arytmie musí být léčeny na individuální bázi. Dechová nedostatečnost může vyžadovat intubaci a ventilaci, křeče mohou být kontrolovány intravenózním diazepamem.

Fyzostigmin se nemá používat po předávkování imipraminem, protože bylo hlášeno, že může způsobit závažné bradykardie, asystolie a záchvaty. Hemodialýza nebo peritoneální dialýza nejsou účinné kvůli nízkým plazmatickým koncentracím imipraminu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, antidepresiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů

ATC kód: N06AA02.

Imipramin, léčivá složka přípravku Melipramin, je derivátem dibenzoazepinu. Patří mezi tricyklická

antidepresiva. Imipramin působí inhibičně na zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu uvolněného na synapsi při šíření vzruchu, a tím zajišťuje noradrenergní a serotonergní transmissi. Vykazuje též inhibiční účinky na muskarinové a H₁-histaminové receptory a má proto anticholinergní a středně silné sedativní účinky.

Antidepresivní účinek nastupuje postupně, optimální terapeutický účinek lze očekávat po 2-4 týdnech léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je imipramin rychle a úplně absorbován. Příjem potravy nemá vliv na jeho absorpci a biologickou dostupnost. Během prvního průchodu játry je perorálně podávaný imipramin částečně převeden na desmethylimipramin, metabolit, který také vykazuje antidepresivní aktivitu. Při perorálním podání 50 mg 3krát denně po dobu 10 dnů byl průměrný rovnovážný stav plazmatické koncentrace imipraminu 33-85 ng/ml a desmethylimipraminu 43-109 ng/ml.

Distribuce

Asi 86 % imipraminu se váže na plazmatické bílkoviny. Koncentrace imipraminu v mozkomíšním moku a plazmě jsou vysoce korelované. Průměrný distribuční objem je asi 21 l/kg.

Imipramin a jeho metabolit desmethylimipramin přecházejí do mateřského mléka v podobných koncentracích, jako jsou v plazmě.

Biotransformace

Imipramin je rozsáhle metabolizován v játrech, a to hlavně demetylací a v menší míře hydroxylací. Obě metabolické dráhy jsou pod genetickou kontrolou.

Eliminace

Průměrný poločas vylučování imipraminu z krve je asi 19 hodin. Okolo 80 % se vylučuje močí a přibližně 20 % stolicí, převážně ve formě neaktivních metabolitů. Vylučování nezměněného imipraminu a aktivního metabolitu desmethylimipraminu je okolo 5 % resp. 6 %. Pouze malé množství těchto látek se vylučuje stolicí.

Vzhledem k nižší clearance u starších pacientů vedoucí ke zvýšené systémové dostupnosti se vyžaduje snížení dávky imipraminu v této věkové populaci.

Kontrola průměrné clearance a poločasu eliminace se u dětí významně neliší od dospělých, ale variabilita mezi pacienty je vysoká.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nedochází k žádné změně v renálním vylučování imipraminu a jeho biologicky aktivních nekonjugovaných metabolitů. Nicméně jsou zvýšeny plazmatické koncentrace konjugovaných metabolitů v rovnovážném stavu, které jsou považovány za biologicky neaktivní. Klinický význam tohoto nálezu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imipramin nemá mutagenní ani kancerogenní potenciál. Studie u čtyř druhů zvířat (myš, potkan, králík a opice) vedla k závěru, že perorálně podávaný imipramin nemá žádný teratogenní potenciál. Experimenty s vysokými dávkami parenterálně podávaného imipraminu způsobovaly především těžké maternální a embryotoxické účinky. Pokud jde o teratogenní účinky, nebyly průkazné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
povidon K 25
krospovidon
mastek
magnesium-stearát

hypromelosa
červený oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
dimetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hnědá skleněná lahvička s plastovým uzávěrem s tlumičem nárazu, krabička.
Velikost balení: 50 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

68/259/70-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5.2.1970
Datum posledního prodloužení registrace: 23.1.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 1. 2022