

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOFRANIL® 25 mg Draje

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İmipramin hidroklorür 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz 17.25 mg

Sukroz 16.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Draje

Kırmızımsı-kahverengi, yuvarlak bikonveks şeklinde drajeler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinler

- Depresyonun tüm şekilleri; endojen, organik ve psikojenik şekiller ve kişilik bozuklukları veya kronik alkolizme eşlik eden depresyon dahil
- Panik ataklar
- Kronik ağrılı durumlar
- Gece korkusu

Çocuklar ve ergenler

- Enürezis nokturna (sadece 5 yaşındaki veya daha büyük çocuklarda ve sadece organik nedenlerin olmadığı durumlarda).

TOFRANIL®'in 5 yaşından küçük çocuklardaki nokturnal enüreziste kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Çocuklarda ve adolesanlarda, TOFRANIL®'in endojen, organik ve psikojenik formları da dahil olmak üzere tüm depresyon formlarında ve kişilik bozuklukları ya da kronik alkolizm, panik ataklar, kronik ağrılı durumlar ve pavor nokturnus (gece korkusu) ile ilişkili depresyon tedavisindeki etkililik ve güvenliliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle, çocuklarda ve adolesanlarda (0-17 yaşlar arası) bu endikasyonlarda TOFRANIL® kullanımı önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj ve uygulama yöntemi, her hastanın durumuna göre düzenlenmelidir. Amaç, mümkün olan en düşük dozlarla optimal etki elde etmek ve TOFRANIL®'e orta yaş gruplarına kıyasla daha güçlü tepki gösteren adolesans çağındaki gençlerde ve yaşlılarda doz artırımını dikkatle gerçekleştirmektir.

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanır:

Erişkinler:

Depresyon ve depresif sendromlar:

Ayaktan tedavi gören hastalarda: Tedaviye günde 1-3 defa 25 mg'la başlanır. Günlük dozajı yavaş yavaş 150-200 mg'a yükseltilir. Bu dozaja ilk haftanın sonunda ulaşılmalı ve belirgin düzelme sağlanıncaya kadar kullanılmalıdır. Dozun dikkatle azaltılması yoluyla her hastada ayrı ayrı belirlenmesi gereken idame dozu, genellikle günde 50-100 mg arasındadır. *Hastanede tedavi gören hastalarda:* Tedaviye günde 3 defa 25 mg ile başlanır. Dozaj her gün 25 mg artışlarla günlük doz 200 mg'a çıkıncaya kadar artırılır ve bu dozaja, hastanın durumu düzelinceye kadar devam edilir. Ağır vakalarda doz, günde 3 defa 100 mg'a yükseltilebilir. Açıkça düzelme elde edildikten sonra idame dozu, hastanın gereksinimine göre belirlenmelidir (genellikle günde 100 mg).

Panik ataklar: Başlangıçta her gün 10 mg'lık 1 draje. Tolere edilme durumuna göre dozaj, istenilen cevap alınıncaya kadar yükseltilir. İhtiyaç duyulan günlük dozaj, hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterebilir ve 75-150 mg arasında değişebilir. Gerekirse 200 mg'a yükseltilebilir. Tedavinin 6 ay devam ettirilmesi önerilir. Bu zaman içerisinde idame dozu yavaş yavaş azaltılmalıdır.

Kronik ağırlı durumlar: Doz hastaya göre ayarlanmalıdır (günde 25-300 mg). Günde 25-75 mg, genellikle yeterli olmaktadır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Trisiklik antidepresanların, ileri derecede karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımları sırasında dikkatli olmak gerekir.

Geriyatrik popülasyon:

Tedaviye günde 1 defa 10 mg'lık draje ile başlanır. Daha sonra bu dozaj, 10 gün içerisinde yavaş yavaş artırılarak optimal düzey olan günde 30 - 50 mg' a yükseltilir ve tedavinin sonuna kadar bu dozaj kullanılır.

Pediyatrik popülasyon:

Enürezis nokturna (sadece 5 yaşındaki veya daha büyük çocuklarda alternatif tedavilerin yeterli olmadığı durumda):

Önerilen doz, günde 1.7 mg/kg'dır. Başlangıç dozları 5-8 yaşındaki çocuklarda günde 10 mg'lık 2-3 draje, 9-12 yaşındaki çocuklarda günde 25 mg'lık 1-2 draje, daha büyük çocuklarda günde 1-3 defa 25 mg'lık draje şeklindedir. Daha yüksek dozlar, tedaviye 1 hafta içerisinde tam cevap alınamayan hastalarda kullanılır. Drajeler akşam yemeğinden sonra tek bir doz şeklinde alınmalıdır, ama geceleri yatağını erken ıslatan çocuklarda dozun bir bölümü daha erken saatlerde (öğleden sonra saat 4'te) verilir. İstenilen cevap alındıktan sonra tedaviye 1-3 ay devam edilmeli ve doz yavaş yavaş idame dozuna düşürülmelidir. 5 yaşından küçük çocuklarda bu konuda deneyim yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- ✓ İmipramin veya içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılık veya dibenzazepin grubu trisiklik antidepresanlara karşı çapraz duyarlılık var ise,
- ✓ TOFRANIL®, bir MAO inhibitörüyle birlikte veya MAO inhibitörü tedavisinden 14 gün önce veya sonra kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- ✓ Moklobemid gibi selektif, reversibl MAO-A inhibitörüyle birlikte de kullanılmamalıdır.
- ✓ Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Enürezis nokturna'da 5 yaşın üzerindeki hastalarda endikedir.

Çocuklarda ve adolesanlarda, TOFRANIL®'in endojen, organik ve psikojenik formları da dahil olmak üzere tüm depresyon formlarında ve kişilik bozuklukları ya da kronik alkolizm, panik ataklar, kronik ağrılı durumlar ve pavor nokturnus (gece korkusu) ile ilişkili depresyon tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle, çocuklarda ve adolesanlarda (0-17 yaşlar arası) bu endikasyonlarda TOFRANIL® kullanımı önerilmez.

İntihar riski:

Şiddetli depresyonun yapısında intihar riski bulunur ve anlamlı bir düzelme oluşuncaya kadar bu risk devam eder. Depresif bozuklukları olan erişkin ve pediyatrik hastalarda, antidepresan ilaç alsın ya da almasınlar depresyon ve/veya intihar eğilimi ya da diğer psikiyatrik semptomlarda kötüleşme oluşabilir. Antidepresanlar, depresif bozukluklar ve başka psikiyatrik bozuklukları olan çocuk, adolesanlar ve 25 yaş altı genç erişkinlerde yapılan kısa vadeli çalışmalarda intihar düşünce ve davranışını (intihar eğilimi) artırmıştır.

Herhangi bir endikasyon için TOFRANIL® ile tedavi edilen hastalar, özellikle tedavinin başlangıç döneminde ya da doz değişikliği yapıldığı zaman klinik kötüleşme, intihar eğilimi ve diğer psikiyatrik semptomlar (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) açısından yakından takip edilmelidir.

Eğer bu değişiklikler özellikle de şiddetli, ani başlangıçlı ya da hastanın sunduğu semptomların bir parçası değil ise bu hastalarda ilacın bırakılması da dahil olmak üzere tedavi rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Psikiyatrik ve nonpsikiyatrik endikasyonlar nedeniyle antidepresanlarla tedavi edilen pediyatrik ve erişkin hastaların aileleri ve bakıcıları, başka psikiyatrik semptomların (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) ortaya çıkışı, intihar eğilimi oluşumu açısından hastaların takibi ve bu semptomların derhal tedaviyi uygulayanlara bildirilmesi konusunda uyarılmalıdır.

Doz aşımı riskini azaltmak amacıyla “İyi hasta tedavisine” uygun olarak TOFRANIL® reçetesi en küçük miktarda yazılmalıdır.

Diğer psikiyatrik etkiler:

Panik bozukluğu olan birçok hastada trisiklik antidepresan tedavisinin başlangıcında daha belirgin bir anksiyete görülür. Anksiyete düzeyindeki bu yanıltıcı artış en çok, tedavinin ilk birkaç günü görülür ve 2 hafta içerisinde genellikle ortadan kalkar.

Trisiklik antidepresanlar alan bazı şizofrenik hastalarda psikozun aktif duruma geçebildiği gözlenmiştir.

İki uçlu duygudurum bozukluklarının depresif döneminde trisiklik antidepresan kullanan hastalarda mani veya hipomani atakları da bildirilmiştir. Bu gibi vakalarda; TOFRANIL® dozajının azaltılması veya TOFRANIL® kullanımına son vererek antipsikotik bir ilaç verilmesi gerekebilir. Bu tür ataklar yatıştıktan sonra gerekirse, düşük doz TOFRANIL® tedavisine tekrar başlanabilir.

Durumları elverişli olan hastalar ve ileri yaştaki hastalarda, trisiklik antidepresanlar özellikle geceleri olmak üzere farmakojenik (delirium tipi) psikozlara neden olabilir. Bunlar, ilacın kesilmesinden sonraki birkaç gün içerisinde kaybolur.

Kardiyak ve vasküler hastalıklar:

Kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda ve özellikle de kardiyovasküler yetmezliği, iletim bozuklukları (örneğin I-III. derece atrioventriküler blok) veya aritmileri olanlarda dikkat etmek gerekir. Bu gibi hastalarda ve ayrıca ileri yaştaki hastalarda kalp fonksiyonları ve EKG izlenmelidir.

Öncelikle aşırı dozla ilişkili olmak üzere TOFRANIL®'in supra-terapötik dozlarıyla izole QTc uzaması vakaları ve çok seyrek olarak da ventriküler taşikardi ve açıklanamayan ani ölüm ortaya çıkmıştır, ancak az sayıda olmak üzere birlikte uygulanan ilacın da (örn. tioridazin) QTc aralığında uzamaya neden olduğu bildirilmiştir.

Uzun QT Sendromu/ Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini arttırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Postural hipotansiyonu veya labil bir dolaşımı olan hastalarda kan basıncı düşebileceğinden, TOFRANIL® tedavisine başlanmadan önce kan basıncının kontrol edilmesi önerilir.

Serotonin sendromu:

Serotonerjik toksisite riski nedeniyle önerilen dozlara bağlı kalınması ve eş zamanlı olarak başka serotonerjik ajanların uygulanması durumunda doz artırımlarının dikkatle yapılması önerilir. İmipraminin selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar veya lityum gibi diğer serotonerjik ilaçlarla eş zamanlı uygulandığı durumlarda hiperpireksi, miyoklonus, ajitasyon, nöbetler, deliryum ve koma gibi semptomlarla serotonin sendromu ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Konvülsiyonlar:

Trisiklik antidepresanların konvülsiyon eşiğini düşürdükleri bilinmektedir ve bu nedenle TOFRANIL®, epilepsi hastalarında veya konvülsiyonlara zemin hazırladığı bilinen diğer faktörlerin bulunduğu hastalarda, örneğin çeşitli etiyolojilere bağlı beyin hasarı olanlarda, nöroleptiklerle birlikte kullanıldığı durumlarda, alkolün veya antikonvülsif özelliklere sahip

ilaçların (örneğin benzodiazepinler) kullanılmasına son verildiği durumlarda son derece dikkatle kullanılmalıdır. Nöbetlerin ortaya çıkması, doza bağımlı gözükmetedir. Bu nedenle, önerilen toplam günlük TOFRANIL® dozu aşılmamalıdır. Benzer trisiklik antidepresanlar gibi, TOFRANIL® de elektrokonvülsif tedaviyle birlikte ancak dikkatli bir gözetim altında uygulanmalıdır.

Antikolinerjik etkiler:

Antikolinerjik özellikleri nedeniyle TOFRANIL®, geçmişlerinde göz-içi basıncının yükselmesi, dar-açılı glokom veya idrar retansiyonu (örneğin prostat hastalıkları) bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Trisiklik antidepresanların antikolinerjik etkisi nedeniyle gözyaşı miktarının azalması ve mukoid salgıların birikmesi, kontakt lens takan hastaların kornea epitelinde hasar meydana gelmesine yol açabilir.

Özel hasta grupları:

Trisiklik antidepresanların, ileri derecede karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda ve hipertansif krizlere neden olabileceği için adrenal medulla tümörleri (feokromositoma, nöroblastoma) olan hastalarda kullanımları sırasında dikkatli olmak gerekir.

İstenmeyen kardiyak etkilerin gelişmesi olasılığı nedeniyle hipertiroidizmi olanlarda veya tiroid preparatlarını kullananlarda dikkatli olmak gerekir.

Karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer enzim düzeylerinin belirli aralıklarla izlenmesi önerilir.

Kronik kabızlık vakalarında dikkatli olmak gerekir. Trisiklik antidepresanlar, özellikle yaşlılarda ve yatalak hastalarda olmak üzere paralitik ileusa yol açabilir.

Uzun süreli trisiklik antidepresan tedavisi sırasında dış çürüklerinde artış bildirilmiştir. Bu nedenle, uzun süreli tedaviler sırasında düzenli aralıklarla diş kontrolleri yapılmalıdır.

Beyaz kan hücresi sayımı:

TOFRANIL® ile sadece izole vakalarda lökosit sayısında değişiklikler bildirilmiş olmasına rağmen, özellikle tedavinin ilk birkaç ayı boyunca ve uzun süreli tedaviler sırasında belirli aralıklarla kan sayımı yapılmalı ve hasta ateş, boğaz ağrısı gibi semptomlar açısından izlenmelidir.

Anestezi:

Genel veya lokal anestezi öncesinde anestezi uzmanı, hastanın TOFRANIL® kullanmakta olduğu konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Tedaviye son verilmesi:

Olası advers reaksiyonlar nedeniyle ilacın aniden bırakılmasından kaçınılmalıdır. Tedavinin bırakılmasına karar verilirse ilaç mümkün olduğunca hızlı azaltılmalı, ancak ani bırakmanın bazı semptomlara yol açabileceği dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Laktoz ve sukroz:

TOFRANIL®, laktoz ve sukroz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, fruktoz intoleransı, ağır laktaz eksikliği, sukraz-izomaltaz yetmezliği ya da gluktoz-galaktoz malabsorpsiyonu problemleri olan hastalar TOFRANIL® kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MAO inhibitörleri: TOFRANIL[®], MAO inhibitörü tedavisinin kesilmesinden en az 2 hafta sonra verilmelidir (hipertansif kriz, hiperpireksi, ve serotonin sendromuyla uyumlu semptomlar, örneğin miyoklonus, ajitasyon, nöbetler, deliryum ve koma). TOFRANIL[®] tedavisinden sonra MAO inhibitörü kullanmaya başlamadan önce de aradan aynı süre geçmelidir. Her iki durumda da TOFRANIL[®] veya MAO inhibitörü başlangıçta düşük dozlarda kullanılmalı ve dozlar yavaş yavaş artırılarak etkileri izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Trisiklik antidepresanların, moklobemid gibi reversibl MAO-A inhibitörü tedavisinin sona ermesinden 24 saat sonra verilebileceği izlenimini doğuran kanıtlar vardır ama trisiklik bir antidepresandan sonra MAO-A inhibitörü kullanılacaksa, arada en az 2 haftalık bir ilaçtan arınma dönemi bırakılmalıdır.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri: Fluoksetin, paroksetin, sertralin veya sitalopram gibi SSRI'lar potent CYP2D6 inhibitörlerdir. Fluvoksamin potent bir CYP1A2 inhibitörü ve orta düzeyde bir CYP2D6 inhibitörüdür. Dolayısıyla SSRI'lar ile TOFRANIL[®]'in bir arada kullanımı imipramin ve desipramine artmış maruziyete yol açabilir ve bu ajanların birikimini artırabilir. Bu nedenle TOFRANIL[®] için doz ayarlaması gerekli olabilir.

Diğer serotonerjik ajanlar: Eş zamanlı uygulamalar serotonerjik sistemde aditif etkilere yol açabilir. İmipraminin SSRI'lar, SNRI'lar, trisiklik antidepresanlar veya lityum gibi serotonerjik ilaçlarla eş zamanlı uygulandığı durumlarda serotonin sendromu ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Merkezi sinir sistemi depresanları: Trisiklik antidepresanlar alkolün ve merkezi sinir sisteminde depresyon yapan ilaçların (örneğin barbitüratlar, benzodiazepinler veya genel anestetikler) etkilerini güçlendirebilir.

Nöroleptikler: Nöroleptiklerin birlikte alınması, trisiklik antidepresanların plazma düzeylerini yükseltebilir, konvülsiyon eşiğini düşürebilir ve nöbetlere neden olabilir. Tiyoridazinle birlikte kullanım, şiddetli kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir.

Oral antifungal terbinafin: TOFRANIL[®]'in potent bir CYP2D6 inhibitörü olan terbinafin ile eş zamanlı olarak verilmesi imipramin ve desipramin maruziyetinde ve birikiminde artışa neden olabilir. Bu nedenle terbinafin ile birlikte uygulandığında TOFRANIL[®] için doz ayarlaması gerekli olabilir.

Adrenerjik nöron blokerleri: TOFRANIL[®] guanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin ve alfa-metildopa gibi adrenerjik nöron blokerlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir veya tamamen ortadan kaldırabilir. Hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanılması gereken ve TOFRANIL[®] alan depresyon vakalarında, farklı bir tip antihipertansif (diüretik, vazodilatör veya beta bloker) kullanılmalıdır.

Antikoagülanlar: Trisiklik antidepresanlar kumarin grubu ilaçların antikoagülan etkilerini, bu ilaçların karaciğerdeki metabolizmalarını inhibe ederek artırabilir. Bu nedenle plazma trombin düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Antikolinerjik ilaçlar: Trisiklik antidepresanlar fenotiyazin, antiparkinson ilaçlar, antihistaminler, atropin ve biperiden gibi antikolinerjik ilaçların gözdeki, merkezi sinir sistemindeki, bağırsaktaki ve mesanedeki etkilerini artırabilir.

Sempatomimetik ilaçlar: TOFRANIL® adrenalin, noradrenalin, izoprenalin, efedrin ve fenilefrin (örneğin lokal anestetikler) gibi ilaçların kardiyovasküler etkilerini şiddetlendirebilir.

Kinidin: Trisiklik antidepresanlar, kinidin tipi antiaritmiklerle birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer enzim indüksiyonuna yol açan ilaçlar: Karaciğerdeki mono-oksijenaz sistemini aktive eden barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin, nikotin ve doğum kontrol hapları gibi ilaçlar imipramin metabolizmasını hızlandırıp plazma düzeylerini azaltarak etki azalmasına yol açabilir. Plazmadaki fenitoin ve karbamazepin düzeyleri yükselebilir ve buna bağlı advers etkiler görülebilir. Bu ilaçların dozajının ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir.

Simetidin, metilfenidat: Bu ilaçlar trisiklik antidepresanların plazma konsantrasyonlarını yükseltebildiğinden, söz konusu antidepresanların dozlarını azaltmak gerekir.

Östrojenler: Östrojenlerin bazen TOFRANIL®'in etkisini çelişkili olarak azalttığını, ancak bazen de TOFRANIL® toksisitesine neden olduğunu gösteren kanıtlar vardır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

TOFRANIL®'in doğum kontrol yöntemleri üzerine bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Trisiklik antidepresanların kullanılmasıyla fetustaki advers etkiler (gelişme kusurları) arasında olası bir bağlantı kuran izole raporlar olduğundan, beklenen faydaların fetusta meydana gelebilecek zararlarından açıkça daha fazla olmadığı sürece gebelik sırasında TOFRANIL® kullanılmamalıdır.

Anneleri doğuma kadar trisiklik antidepresan kullanmış olan yenidoğanlarda doğumu izleyen ilk birkaç saat veya gün boyunca dispne, letarji, kolik, iritabilite, hipotansiyon veya hipertansiyon ve tremor veya spazmlar gibi ilaç bırakma semptomları görüldüğü bildirilmiştir. Bu gibi semptomlara meydan vermemek için hesaplanan doğum tarihinden en az 7 hafta önce TOFRANIL® tedavisine, eğer mümkünse son verilmelidir.

Laktasyon dönemi

İmipramin ve metaboliti desmetilimipramin anne sütünde TOFRANIL®'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

İmipramin ve metaboliti desmetilimipramin anne sütüne az miktarda geçtiğinden, bebeğini emziren annelerde TOFRANIL® tedavisine yavaş yavaş son verilmeli ya da bebeğin anne sütüyle beslenmesinden vazgeçilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TOFRANIL® kullanan hastalar bulanık görme, uyuşukluk ve diğer merkezi sinir sistemi semptomlarının (Bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) görülebileceği konusunda uyarılmalı ve kendilerine bu durumda araç ya da makine kullanmamaları, dikkat ve uyanıklık gerektiren herhangi bir iş yapmamaları söylenmelidir. Alkolün veya diğer ilaçların bu gibi etkileri şiddetlendirebileceği, hastalara anlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçici olup, tedaviye devam edildiğinde ya da dozajın azaltılmasıyla ortadan kalkar. Bunlar, plazmadaki ilaç düzeyleriyle veya dozla her zaman bağlantılı değildir. İstenmeyen belirli etkilerin yorgunluk, uyku bozuklukları, ajitasyon, anksiyete, kabızlık ve ağız kuruması gibi depresyon semptomlarından ayırt edilmesi çoğu zaman zordur.

Şiddetli nörolojik veya psikişik reaksiyonlar gelişirse, TOFRANIL® tedavisi durdurulmalıdır. İleri yaştaki hastalar antikolinergik, nörolojik, psikişik ve kardiyovasküler etkilere karşı özellikle duyarlıdır. Bu hastaların ilacı metabolize etme ve vücuttan uzaklaştırma yeteneklerinin azalmış olması, plazma konsantrasyonlarının terapötik dozlarda yükselmesi şeklinde bir risk yaratır.

Advers reaksiyonlar, en sık görüleni birincisi olmak üzere, aşağıdaki değerlere uygun olarak sıklık başlığı altında derecelendirilmişlerdir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($1 \geq 100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$); izole bildirimler dahildir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Diş çürükleri

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Lökopeni, agranülositoz, eozinofili, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin bozuklukları

Çok seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyonu

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Kilo alımı

Yaygın: Anoreksi

Çok seyrek: Kan glukozu artışı, kan glukozunda azalma, kilo kaybı

Psikiyatrik bozuklukları

Yaygın: Yorgunluk, konfüzyon, deliryum, halüsinasyonlar, anksiyete, ajitasyon, mani, hipomani, libido bozukluğu, uyku bozukluğu, dezoryantasyon

Seyrek: Psikotik bozukluk

Çok seyrek: Agresyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, uyuklama hali, parestezi

Seyrek: Konvülsiyonlar

Çok seyrek: Miyoklonus, ekstrapiramidal bozukluk, ataksi, konuşma bozuklukları, anormal elektroensefalogram

Göz bozuklukları

Yaygın: Bulanık görme, görmede akomodasyon bozuklukları, gözyaşı azalması

Çok seyrek: Midriyazis, glokom

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Sinüs taşikardisi, elektrokardiyogram anormallikleri (örneğin ST ve T dalgası değişiklikleri)

Yaygın: Aritmiler, çarpıntılar, ileti bozuklukları (örneğin QRS kompleksinde genişleme, dal bloğu, PQ değişiklikleri)

Çok seyrek: Kalp yetmezliği, QT aralığında uzama, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes

Vasküler bozuklukları

Çok yaygın: Sıcak basmaları, ortostatik hipotansiyon

Çok seyrek: Purpura, peteşi, vazospazm, kan basıncı artışı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları

Çok seyrek: Alerjik alveolit (eozinofiliyle birlikte olan ya da olmayan)

Gastrointestinal bozuklukları

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, konstipasyon

Yaygın: Bulantı, kusma

Çok seyrek: Paralitik ileus, stomatit, abdominal bozukluklar, dil ülseri

Hepato-bilier bozuklukları

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testi anormalliği

Çok seyrek: Hepatit (sarılık ile birlikte olan ya da olmayan)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Hiperhidroz

Yaygın: Alerjik dermatit, döküntü, ürtiker

Çok seyrek: Kaşıntı, ışığa duyarlılık reaksiyonları, saç dökülmesi, cilt hiperpigmentasyonu

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın: İdrar yapma bozuklukları

Çok seyrek: Üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Çok seyrek: Memede hipertrofi, galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozuklukları

Yaygın: Bitkinlik

Çok seyrek: Asteni, ödem (lokal ya da genel), pireksi, ani ölüm

İlacı bırakma semptomları

Kullanımın birdenbire sona erdirilmesi veya dozun birdenbire azaltılması sonucu bazen şu semptomlar görülebilir: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, uykusuzluk, baş ağrısı, sinirlilik ve anksiyete (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kemik kırıkları

Özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, SSRI veya trisiklik antidepresan kullanan hastalarda kemik kırığı riskinde artış gözlenmiştir. Bu riske yol açan mekanizma bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TOFRANIL®'in aşırı dozlarda alınmasının belirti ve semptomları, diğer trisiklik antidepresanlarda görülenlere benzerdir. Kardiyak anormallikler ve nörolojik bozukluklar, başlıca komplikasyonlardır. Çocuklarda ne miktarda olursa olsun kazara TOFRANIL® alınması, ağır ve ölümlü sonuçlanabilecek bir olay olarak değerlendirilmelidir.

Semptomlar, aşırı dozun alınmasını izleyen 4 saat içerisinde ortaya çıkar ve 24 saat sonra maksimal şiddet derecesine ulaşır. Emilimdeki gecikme (aşırı doza bağlı antikolinerjik etkinin artması), yarılanma ömrünün uzun olması ve ilacın enterohepatik dolaşıma girmesi hasta için yarattığı riskin 4-6 gün kadar devam etmesine yol açabilir.

Şu semptomlar görülebilir:

Merkezi sinir sistemi: Uyuşukluk, stupor, koma, ataksi, huzursuzluk, ajitasyon, reflekslerde şiddetlenme, kaslarda rijidite ve koreoatetoid hareketler, konvülsiyonlar, serotonin sendromu.

Kardiyovasküler sistem: Hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, ileti bozuklukları, şok, kalp yetmezliği, çok ender olarak kardiyak arrest.

Doz aşımında izole QT uzaması, torsades de pointes ve ölüm vakaları bildirilmiştir.

Diğer: Solunum depresyonu, siyanoz, kusma, ateş, midriyazis, terleme, oligüri veya anüri oluşabilir.

Tedavi:

Spesifik antidot mevcut olmadığından tedavi temelde semptomatik ve destek tedavisi şeklindedir.

Aşırı doz TOFRANIL® alındığından şüphe edilen herhangi bir kişi ve özellikle de çocuk hastaneye yatırılmalı ve en az 72 saat boyunca yakın gözetim altında tutulmalıdır.

Hastanın bilinci tam olarak yerindeyse, mümkün olan en kısa zamanda midesi yıkanmalı veya kusturulmalıdır. Hastanın bilinci yerinde değilse hava yolu, lavaja başlamadan önce balonlu bir endotrakeal tüple güvence altına alınmalı ve hasta kusturulmamalıdır. İlacın antikolinergik etkileri midenin boşalmasını geciktirebileceğinden, bu önlemlerin aşırı dozun alınmasından sonra 12 saate kadar hatta daha uzun süre devam ettirilmesi gerekir. Aktif kömür verilmesi, ilacın emilimini azaltabilir.

Semptomların tedavisinde modern yoğun bakım yöntemleri kullanılır; kalp fonksiyonu, kan gazları ve elektrolitler aralıksız izlenir; gerekirse antikonvülsif tedavi, suni solunum, geçici olarak kalp pili takılması, plazma hacminin genişletilmesi, intravenöz damla yöntemiyle dopamin veya dobutamin kullanılması ve reanimasyon önlemleri gibi acil önlemler alınır. Fizostigminin şiddetli bradikardi, asistol ve nöbetler yapabildiği bildirildiğinden, aşırı doz TOFRANIL® alındığında bunun kullanılması önerilmez. TOFRANIL® plazma konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle hemodiyaliz ve periton diyalizi etkisizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seçici olmayan monoamin geri alım inhibitörleri
ATC kodu: N06A A02

Etki mekanizması

İmipramin bir trisiklik antidepresan olup alfa-adrenolitik, antihistaminik, antikolinergik ve 5-HT-reseptör blokajı gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Ancak başlıca terapötik aktivitenin nöronlardaki noradrenalin ve serotonin (5-HT) geri-alımının inhibisyonu şeklinde olduğuna inanılmaktadır.

İmipramin “karma” bir geri-alım inhibitörüdür; örneğin noradrenalin ve serotonin geri-alımını aynı derecede inhibe eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İmipramin hidroklorür, gastrointestinal kanaldan hızla ve hemen hemen tamamen emilir. Besinler, emilimi veya biyoyararlanımı etkilemez. Oral yoldan alınan imipramin karaciğerden ilk geçişi sırasında kısmen, yine antidepresif aktiviteye sahip bir metabolit olan desmetilimipramine dönüşür.

Dağılım:

İmipraminin %86 kadarı plazma proteinlerine bağlanır. Beyin-omurilik sıvısındaki ve plazmadaki imipramin konsantrasyonları arasında yakın bağlantı vardır. İmipraminin sanal dağılım hacmi, 21 litre/kg civarındadır. İmipramin ve metaboliti desmetilimipramin, plazmada bulunanla benzer konsantrasyonlarda anne sütüne geçer. 10 gün boyunca günde 3 defa 50 mg kullanılmasından sonra imipramin ve desmetilimipraminin ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonları, sırasıyla 33-85 ng/ml ve 43-109 ng/ml olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

İmipramin, karaciğerde geniş kapsamlı olarak metabolize edilir. Metabolizması daha çok CYP3A4, CYP2C19 ve CYP1A2 enzimleri ile demetilasyon, daha az olarak da CYP2D6 enzimi ile hidroksilasyon yoluyla. Her iki metabolik yol da genetik kontrol altındadır.

Eliminasyon:

İmipramin plazmadan, ortalama yarı-ömrü 19 saat olacak şekilde uzaklaştırılır. Verilen dozun %80' i idrarla ve %20'si dışkıyla, inaktif metabolitler şeklinde vücuttan atılır. İdrardaki değişmemiş imipramin ve aktif metaboliti olan desmetilimipramin oranları, dozun yaklaşık sırasıyla %5 ve %6'sı kadardır. Sadece küçük miktarlar feçesle atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

Yaşlı hastalardaki imipramin plazma konsantrasyonları, metabolik klirensin azalmış olması nedeniyle gençlerdekinden daha yüksektir.

Pediyatrik:

Çocuklardaki ortalama klirens ve eliminasyon yarı-ömrü, erişkin kontrollerdekinden anlamlı şekilde farklı değildir ama bu bakımdan hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir.

Böbrek yetmezliği:

İleri derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda imipramin ve konjuge olmayan, aktif metabolitlerinin renal atılımında değişiklik olmaz. Ancak, biyolojik bakımdan inaktif oldukları kabul edilen konjuge metabolitlerin kararlı durum plazma konsantrasyonları yükselir. Bu bilginin klinik önemi bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmipraminin mutajenik veya karsinojenik potansiyeli yoktur. Dört türde (fare, sıçan, tavşan ve maymun) yapılan çalışmalarda oral uygulanan TOFRANIL®'in herhangi bir teratojenik potansiyeli olmadığı sonucuna varılmıştır. TOFRANIL®'in yüksek dozları ile parenteral olarak uygulanan, literatürde tarif edilen ve başlıca şiddetli maternal ve embriyotoksik etkilerle sonuçlanan deneylerde teratojenik etkiler açısından bir sonuca varılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol %85

Magnezyum stearat

Stearik asit

Aerosil 200
Aerosil 200 V
Mısır nişastası
Talk
Laktoz monohidrat
Titanyum dioksit PH
Selüloz HP-M-603
Kollodyon VA 64
Dispersed red 15881 anstead
Polietilen glikol 8000 flakes
Avisel PH 101
Polivinilpirolidon K 30
Kristalize süktroz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'ın altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda 50 draje ve 100 drajelik PVC - Alu folyo blister ambalajda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri ve Üretim Tic. A.Ş.
Aşağı Dudullu Mah. Tosya Cad. No:5 34773, Ümraniye, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

09.06.2011, 232/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 09.06.2011
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-