

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

® ANAFRANIL

(Clomipramine hydrochloride)

- Ενέσιμο διάλυμα

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ANAFRANIL®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Η δραστική ουσία είναι 3-Chloro-5-[3-(dimethylamino)-propyl]10,11-dihydro-5H-dibenz-[b,f]azepine hydrochloride (clomipramine hydrochloride).

Μία φύσιγγα περιέχει 25 mg υδροχλωρικής κλομιπραμίνης σε 2 ml υδατώδους διαλύματος για ενέσεις.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (υδατώδες).

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κατάθλιψη, κυρίως η ενδογενής. Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή, φοβικές διαταραχές, διαταραχές πανικού.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται στην κατάσταση του κάθε ασθενή. Ο σκοπός είναι η επίτευξη του καλύτερου αποτελέσματος με τη διατήρηση των δόσεων, όσο το δυνατόν μικρότερων και αυξάνοντάς τις προσεκτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς ή εφήβους, που παρουσιάζουν γενικά πιο έντονη ανταπόκριση στην υδροχλωρική κλομιπραμίνη από ό,τι ασθενείς, που ανήκουν στις ενδιάμεσες ομάδες ηλικίας.

Ενδομυϊκή ένεση. Εναρξη με 1 - 2 φύσιγγες των 25 mg, στη συνέχεια αύξηση της δοσολογίας κατά 1 φύσιγγα την ημέρα μέχρι χορήγηση στον ασθενή 4 - 6 φυσιγγών την ημέρα. Όταν εμφανισθεί βελτίωση στην κατάσταση του ασθενή, βαθμιαία μείωση του αριθμού των ενέσεων και ταυτόχρονη μεταφορά του ασθενή στην από το στόμα θεραπεία συντήρησης.

Ενδοφλέβια έγχυση: Εναρξη με 2 - 3 φύσιγγες (50 - 75 mg) μία φορά την ημέρα, αραιωμένες και καλά αναμειγμένες με 250 - 500 mL ισοτονικού νατριοχλωριούχου ορού ή διαλύματος γλυκόζης και το οποίο εγχέεται σε περίοδο 1,5 -3 ωρών. Κατά τη διάρκεια έγχυσης, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αρτηριακή πίεση, επειδή μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.

Όταν εμφανισθεί σημαντική βελτίωση, πρέπει να συνεχίζεται η θεραπεία με εγχύσεις για ακόμη 3 - 5 ημέρες. Για τη διατήρηση της ανταπόκρισης, η αγωγή πρέπει μετά να συνεχισθεί από το στόμα. 2 δισκία των 25 mg γενικά αντιστοιχούν σε 1 φύσιγγα των 25 mg.

Μία σταδιακή αλλαγή από τη θεραπεία με εγχύσεις στη θεραπεία συντήρησης από το στόμα μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί με μεταφορά πρώτα σε ενδομυϊκές ενέσεις.

Δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στην κλομιπραμίνη και σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, καθώς και διασταυρούμενη ευαισθησία στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά της ομάδας των διβενζαζεπινών.

Η υδροχλωρική κλομιπραμίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό ή μέσα σε 14 ημέρες πριν ή μετά τη θεραπεία με έναν αναστολέα της MAO (βλέπε “Αλληλεπιδράσεις”). Η ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς, αναστρέψιμους αναστολείς της MAO-A, όπως μοκλοπεμίδη αντενδείκνυται επίσης.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπερτροφία του προστάτη με ιστορικό κατακράτησης ούρων.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Προειδοποιήσεις

Είναι γνωστό ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά χαμηλώνουν τον ουδό των σπασμών και κατά συνέπεια η υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με επιληψία και άλλους προδιαθετικούς παράγοντες π.χ. βλάβη του εγκεφάλου διάφορης αιτιολογίας, ταυτόχρονη λήψη νευροληπτικών, αποστέρηση οινοπνευματωδών ή φαρμάκων με αντισπασμωδικές ιδιότητες (π.χ. βενζοδιαζεπίνες). Φαίνεται ότι η εμφάνιση των κρίσεων είναι δόσοεξαρτώμενη. Κατά συνέπεια δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης συνολικής ημερήσιας δοσολογίας.

Γεροντικά άτομα και παιδιά είναι περισσότερο επιρρεπή σε ανεπιθύμητες ενέργειες με τρικυκλικά και γιαυτό συνιστώνται μικρότερες δόσεις.

Η υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα εκείνους με καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός βαθμών I έως III) ή αρρυθμίες. Ο έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας και του ΗΚΓ ενδείκνυται σ'αυτούς τους ασθενείς, καθώς επίσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Λόγω των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων του, η υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

a) σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο και όγκους του μυελού των επινεφριδίων (π.χ. φαιχρωμοκύτωμα, νευροβλάστωμα), στους οποίους μπορούν να προκαλέσουν υπερτασικές κρίσεις,

b) επίσης σε ασθενείς με υπερτροφία του προστάτου.

Πολλοί ασθενείς με διαταραχές πανικού, αισθάνονται πιο έντονα τα συμπτώματα άγχους κατά την έναρξη της θεραπείας με υδροχλωρική κλομιπραμίνη. Αυτή η παράδοση αρχική αύξηση του άγχους είναι εντονότατη κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών της αγωγής και γενικά υποχωρεί μέσα σε δύο εβδομάδες.

Ενεργοποίηση της ψύχωσης έχει παρατηρηθεί περιστασιακά σε σχιζοφρενικούς ασθενείς, που παίρνουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και για τούτο συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση νευροληπτικών.

Εχουν αναφερθεί επίσης υπομανιακά ή μανιακά επεισόδια κατά τη διάρκεια μίας καταθλιπτικής φάσης σε ασθενείς με κυκλοθυμικές διαταραχές, που κάνουν αγωγή με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η μείωση της δοσολογίας της υδροχλωρικής κλομιπραμίνης ή η διακοπή αυτού και η χορήγηση ενός αντιψυχωτικού φαρμάκου. Μόλις υποχωρήσουν παρόμοια επεισόδια, μπορεί να

αρχίσει πάλι η αγωγή με χαμηλή δοσολογία υδροχλωρικής κλομιπραμίνης, εάν χρειασθεί.

Η υδροχλωρική κλομιπραμίνη μπορεί να προκαλέσει σεξουαλική δυσλειτουργία (ανικανότητα) σε άρρενες ασθενείς όπως επίσης και μεταβολές του βάρους.

Εχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά αναφυλακτικού shock. Εφιστάται η προσοχή όταν χορηγείται υδροχλωρική κλομιπραμίνη ενδοφλεβίως.

Προφυλάξεις

Πριν από την έναρξη της αγωγής με υδροχλωρική κλομιπραμίνη συνιστάται ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, γιατί ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή με ευμετάβλητη κυκλοφορία μπορεί να παρουσιάσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό ή ασθενείς που παίρνουν θυρεοειδικά σκευάσματα, λόγω της πιθανότητας καρδιακής τοξικότητας.

Συνιστάται προσοχή σε διαβητικούς ασθενείς, επειδή μεταβάλλουν (αυξάνουν ή ελαττώνουν) τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.

Σε ασθενείς με ηπατοπάθεια, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων.

Όπως τα συναφή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να χορηγείται με ηλεκτροσπασμωδική θεραπεία μόνον κάτω από προσεκτική επιτήρηση,

Σε προδιατεθειμένους ασθενείς και ηλικιωμένους ασθενείς, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν φαρμακογενείς (παραληρηματικές) ψυχώσεις, ιδιαίτερα τη νύχτα. Αυτές εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες από τη διακοπή του φαρμάκου.,

Ο κίνδυνος αυτοκτονίας συνυπάρχει με τη βαρεία κατάθλιψη και δυνατόν να επιμένει μέχρι να εμφανισθεί σημαντική υποχώρηση. Κατά την έναρξη της αγωγής, μπορεί να ενδείκνυται μία συνδυασμένη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες ή νευροληπτικά (βλέπε “Προειδοποιήσεις” και “Αλληλεπιδράσεις”). Έχει αναφερθεί ότι η υδροχλωρική κλομιπραμίνη έχει συσχετισθεί με λιγότερους θανάτους μετά από υπερδοσολογία από ό,τι άλλα αντικαταθλιπτικά.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν παραλυτικό ειλεό, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε κλινήρεις ασθενείς.

Πριν από γενική ή τοπική αναισθησία, πρέπει να αναφερθεί στον αναισθησιολόγο ότι ο ασθενής παίρνει υδροχλωρική κλομιπραμίνη (βλέπε “Αλληλεπιδράσεις”).

Αύξηση της οδοντικής τερηδόνας έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Γι’αυτό συνιστώνται συχνοί οδοντιατρικοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής.

Μειωμένη έκκριση δακρύων και συσσώρευση βλεννωδών εκκρίσεων, λόγω των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον κερατοειδή σε ασθενείς με φακούς επαφής.

Εργαστηριακές αναλύσεις :

Αν και έχουν αναφερθεί μεταβολές στις μετρήσεις λευκών αιμοσφαιρίων με υδροχλωρική κλομιπραμίνη μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, απαιτούνται περιοδικές μετρήσεις των αιμοσφαιρίων καθώς και έλεγχοι συμπτωμάτων, όπως πυρετός και κυνάγχη, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων μηνών θεραπείας και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής, διότι μπορεί να προκαλέσουν λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, αναιμία, πανκυτοπενία.

Διακοπή :

Πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή λόγω πιθανής πρόκλησης συμπτωμάτων στέρσης (ζαλάδα, ναυτία, έμετος, πονοκέφαλος, προβλήματα ύπνου, υπερθερμία, ευερεθιστότης). Η διακοπή να γίνεται σταδιακά και με στενή παρακολούθηση.

Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλονική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμός και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας ή περισσότερων, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση.

Κατά τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες το Anafranil συνταγογραφείται μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για το λόγο αυτό, οι ίδιες προφυλάξεις που παίρνονται για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, θα πρέπει να παίρνονται και κατά τη θεραπεία με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία άλλη μετά-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών. Στενή παρακολούθηση των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιοσδήποτε ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της MAO: Μη χορηγήστε υδροχλωρική κλομιπραμίνη για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς της MAO (υπάρχει κίνδυνος σοβαρών συμπτωμάτων όπως υπερτασικές κρίσεις, υπερπυρεξία, μυοκλόνος, κρίσεις εκνευρισμού, παραλήρημα, κώμα και θάνατος). Το ίδιο ισχύει όταν χορηγείται ένας αναστολέας της MAO μετά από προγενέστερη αγωγή με υδροχλωρική κλομιπραμίνη. Και στις δύο περιπτώσεις η υδροχλωρική κλομιπραμίνη ή ο αναστολέας της MAO πρέπει να χορηγείται αρχικά σε μικρές, σταδιακά αυξανόμενες δόσεις, και να ελέγχονται οι επιδράσεις του.

Υπάρχει ένδειξη που υποδηλοί ότι η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη μπορεί να χορηγηθεί μόλις 24 ώρες μετά από έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO-A όπως μοκλοπεμίδη, αλλά πρέπει να τηρηθεί η ελεύθερη φαρμάκου περίοδος δύο

εβδομάδων, εάν ο αναστολέας της MAO-A χορηγείται μετά τη χρήση της Υδροχλωρικής κλομιπραμίνης.

Θυρεοειδικά σκευάσματα: Τα θυρεοειδικά σκευάσματα αυξάνουν τις παρενέργειες και την τοξικότητα των τρικυκλικών, καθώς και τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα σε γυναίκες ασθενείς.

Αδρενεργικοί αναστολείς των νευρώνων: Η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη μπορεί να μειώσει ή να εξουδετερώσει τις αντυπερτασικές δράσεις της γουανεθιδίνης, μπετανιδίνης, ρεζερπίνης, κλονιδίνης και α-μεθυλντόπα. Σε ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονη αγωγή για υπέρταση πρέπει ως εκ τούτου να χορηγούνται αντυπερτασικά διαφορετικού τύπου (π.χ. διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά ή β-αναστολείς).

Συμπαθομιμητικά φάρμακα: Η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη μπορεί να ενισχύσει τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης, ισοπρεναλίνης, εφεδρίνης και φαινυλεφρίνης (π.χ. τοπικά αναισθητικά).

Κατασταλτικά του ΚΝΣ: τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις των οιοπνευματωδών και άλλων κεντρικών κατασταλτικών ουσιών (π.χ. βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες ή γενικά αναισθητικά).

Αντιχολινεργικοί παράγοντες: Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων (π.χ. φαινοθειαζίνη, αντιπαρκινσονικοί παράγοντες, αντιισταμινικά, ατροπίνη, μπιπεριδίνη) στα μάτια, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα έντερα και την ουροδόχο κύστη.

Κινιδίνη ή προκαϊναμίδη: Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με αντιαρρυθμικούς παράγοντες του τύπου κινιδίνης ή προκαϊναμίδης, καθόσον μπορούν να προκληθούν επικίνδυνες αθροιστικές ενέργειες.

Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης: Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστικές επιδράσεις στο σεροτονεργικό σύστημα. Η φλουοξετίνη και φλουβοξαμίνη μπορούν να αυξήσουν επίσης τις συγκεντρώσεις της Υδροχλωρικής κλομιπραμίνης στο πλάσμα με αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επαγωγικά των ηπατικών ενζύμων: Φάρμακα, που ενεργοποιούν το ηπατικό ενζυμικό σύστημα μονο-οξυγονάσης (π.χ. βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, νικοτίνη και από το στόμα αντισυλληπτικά) μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της κλομιπραμίνης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα. Τα επίπεδα της φαινυτοΐνης και καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν, με αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να χρειασθεί η προσαρμογή της δοσολογίας αυτών των φαρμάκων.

Νευροληπτικά: Ταυτόχρονη αγωγή μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα, μειωμένη ουδό σπασμών και κρίσεις. Ο συνδυασμός με θειοριδαζίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες.

Αντιπηκτικά: Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να ενισχύσουν την αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών φαρμάκων λόγω της αναστολής τους στον ηπατικό μεταβολισμό. Κατά συνέπεια συνιστάται προσεκτικός έλεγχος της προθρομβίνης του πλάσματος.

Σιμετιδίνη, μεθυλοφαινιδάτη, οιστρογόνα : Αυτά τα φάρμακα αυξάνουν τις συγκεντρώσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα, των οποίων η δοσολογία πρέπει, κατά συνέπεια, να μειώνεται.

Προπρανολόλη: Αμοιβαία αναστολή του μεταβολισμού των τρικυκλικών και της προπρανολόλης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Η πείρα με χρήση υδροχλωρικής κλομιπραμίνης στην κύηση είναι περιορισμένη. Επειδή υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές πιθανής σχέσης μεταξύ της χρήσης τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών (αναπτυξιακές διαταραχές) στο έμβρυο, πρέπει να αποφεύγεται η θεραπεία με Υδροχλωρική κλομιπραμίνη κατά τη διάρκεια της κύησης (κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο), εκτός εάν τα αναμενόμενα οφέλη δικαιολογούν τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Νεογνά μητέρων, που πήραν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μέχρι τον τοκετό, εμφάνισαν στερητικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, λήθαργο, κολικό, ευερεθιστότητα, υπόταση ή υπέρταση και τρόμο ή σπασμούς κατά τις πρώτες λίγες ώρες ή ημέρες. Για να αποφευχθούν τέτοια συμπτώματα, η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να διακοπεί σταδιακά τουλάχιστον 7 εβδομάδες πριν από την υπολογισμένη ημερομηνία τοκετού.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Επειδή η δραστική ουσία περνά στο μητρικό γάλα, η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να διακόπτεται σταδιακά ή να απογαλακτίζεται το βρέφος, εάν η ασθενής θηλάζει.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανήματων

Οι ασθενείς που παίρνουν Υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να προειδοποιούνται ότι μπορεί να παρουσιάσουν θολή όραση, υπνηλία και άλλα συμπτώματα από το ΚΝΣ (βλέπε “Ανεπιθύμητες ενέργειες”), οπότε δεν πρέπει να οδηγούν, να χειρίζονται μηχανήματα ή να κάνουν οτιδήποτε άλλο, που απαιτεί ετοιμότητα ή εγρήγορση. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται επίσης ότι τα οιοπνευματώδη ή άλλα φάρμακα μπορεί να ενισχύσουν αυτές τις επιδράσεις (βλέπε “Αλληλεπιδράσεις”).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως της ιμιπραμίνης, αλλά με ισχυρότερη αντιχολινεργική δράση και υπνωτική-κατασταλτική ενέργεια.

(Περιλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των από το στόμα μορφών)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίζονται ενώ συνεχίζεται η θεραπεία ή με μείωση της δόσολογίας. Δε συσχετίζονται πάντα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα ή με τη δόση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κόπωση, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, άγχος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ναυτία, δυσπεψία, ανορεξία, αλλαγές libido, αδυναμία εκσπερμάτωσης, ανικανότητα, αυξημένη όρεξη, αύξηση βάρους, μεταβολές όρασης.

Εάν συμβούν σοβαρές νευρολογικές ή ψυχιατρικές αντιδράσεις, η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη πρέπει να διακοπεί.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε αντιχολινεργικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές ή καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η ικανότητά τους να μεταβολίζουν και να αποβάλουν φάρμακα μπορεί να είναι μειωμένη, οδηγώντας σε κίνδυνο αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις.

Υπολογισμός συχνότητας: συχνά >10%, περιστασιακά >1-10%, σπάνια >0.001 - 1%, μεμωνομένα περιστατικά <0.001%.

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Ψυχικές επιδράσεις

Συχνά: υπνηλία, κόπωση, ανησυχία, αυξημένη όρεξη.

Περιστασιακά: σύγχυση, διαταραχές προσανατολισμού και ψευδαισθήσεις (ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με νόσο του Parkinson), αγχωτικές καταστάσεις, εκνευρισμός, διαταραχές ύπνου, διαταραχές προσαρμογής μανία, υπομανία, επιθετικότητα, εξασθενημένη μνήμη, διαταραχές προσωπικότητας, επιδεινωμένη κατάθλιψη, μειωμένη συγκέντρωση, αϋπνία, εφιάλτες, χάσημα, παραισθήσεις.

Σπάνια: ενεργοποίηση ψυχωσικών συμπτωμάτων, σχιζοφρενικές αντιδράσεις, αυτοκτονία.

Μη γνωστή συχνότητα: Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια με τη Cloripamine Hydrochloride ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4,4).

Νευρικό σύστημα:

Συχνά: ζάλη, τρόμος, πονοκέφαλος, μυοκλόνος.

Περιστασιακά: παραλήρημα, διαταραχές λόγου, παραισθησίες, μυική αδυναμία, μυική υπερτονία.

Σπάνια σπασμοί, επιληπτικές κρίσεις, ελαφρά εξωπυραμιδικά συμπτώματα, αταξία, απάθεια, κώμα, απραξία, καταληψία.

Μεμονωμένα περιστατικά: μεταβολές του ΗΕΓ, υπερπυρεξία.

Αντιχολινεργικές επιδράσεις

Συχνά: ξηροστομία, εφίδρωση, δυσκοιλιότητα, διαταραχές προσαρμογής της όρασης και θολή όραση, διαταραχές της ούρησης, κατακράτηση ούρων, παραλυτικός ειλεός.

Περιστασιακά: εξάψεις, μυδρίαση.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Περιστασιακά: κολπική ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ορθοστατική υπόταση, κλινικά ασήμαντες μεταβολές του ΗΚΓ (π.χ. μεταβολές των επαρμάτων ST και T) σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιολογική κατάσταση.

Σπάνια: αρρυθμίες, αυξημένη αρτηριακή πίεση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανεύρυσμα.

Μεμονωμένα περιστατικά: διαταραχές αγωγιμότητας του μυοκαρδίου (π.χ. διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, μεταβολές του επάρματος PQ, αποκλεισμός του μεσοκοιλιακού διαφράγματος), περιφερική ισχαιμία, θρομβοφλεβίτις, αγγειόσπασμος.

Γαστρεντερικό σύστημα

Συχνά: ναυτία

Περιστασιακά: έμετος, κοιλιακές διαταραχές, διάρροια, ανορεξία, διόγκωση των παρωτίδων.

Ήπαρ

Περιστασιακά: αυξημένες τρανσαμινάσες.

Μεμονωμένα περιστατικά: ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο.

Δέρμα

Περιστασιακά: αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις (δερματικό εξάνθημα, κνίδωση), φωτοευαισθησία, κνησμός, έκζεμα, κυτταρίτιδα, κνησμός γεννητικών οργάνων, ψωρίαση, αποχρωματισμός δέρματος.

Σπάνια: πετέχειες, χλόασμα, υπερτρίχωση, δερματική υπερτροφία και έλκη.

Μεμονωμένα περιστατικά: οίδημα (τοπικό ή γενικευμένο), τοπικές αντιδράσεις μετά από ενδοφλέβια χρήση (θρομβοφλεβίτιδα, λεμφαγγειίτιδα, αίσθημα καύσου, αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις) απώλεια μαλλιών, αιμωδίες των άκρων.

Ενδοκρινικό σύστημα και μεταβολισμός

Συχνά: μεταβολές του βάρους (αύξηση, μείωση) διαταραχές της libido και ικανότητας, υποθυρεοειδισμός.

Περιστασιακά: γαλακτόρροια, διόγκωση των μαστών, υπερθυρεοειδισμός.

Μεμονωμένα περιστατικά: SIADH (σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης).

Αναπνευστικό σύστημα :

Περιστασιακά : βρογχίτις, πνευμονία, υπεραερισμός (hyperinhalation)

Σπάνια : κυάνωση, αιμόπτυση, λαρυγγισμός, υποαερισμός

Ουροποιογεννητικό σύστημα :

Ενδομητρίωση, επιδιδυμίτιδα, αιματουρία, νυκτουρία, ολιγουρία, κύστεις ωοθηκών, πολυουρία, προβλήματα ουρήθρας (προστάτου), πόνος νεφρών, αιμορραγία μήτρας, κόλπου.

Σπανια : λευκωματουρία, προβλήματα οργασμού, μαστομεγαλία, ινομαστία, κολπική δυσπλασία, πυελονεφρίτιδα, πυουρία, νεφρική ίνωση, φλεγμονή μήτρας.

Υπερευαισθησία

Μεμονωμένα περιστατικά: αλλεργική κυψελίτιδα (πνευμονίτιδα) με ή χωρίς ηωσινοφιλία, συστηματικές αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, περιλαμβανόμενης της υπότασης.

Αίμα

Μεμονωμένα περιστατικά: λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία, πορφύρα.

Αισθητήρια όργανα

Περιστασιακά: διαταραχές της γεύσης, θόρυβοι στ' αυτιά, κώφωση, διπλωπία, πόνος στ' αυτιά και μάτια, φωτοφοβία.

Σπάνια: βλεφαρίτιδα, γλαύκωμα, κερατίτιδα, διαταραχές λαβύρινθου, νυκτερινή τύφλωση, στραβισμός.

Άλλες

Τα ακόλουθα συμπτώματα συμβαίνουν περιστασιακά μετά από απότομη διακοπή ή μείωση της δόσης: ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος, διάρροια αϋπνία, πονοκέφαλος, νευρική και ανησυχία.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί υπερδοσολογία με ενέσιμο διάλυμα σε φύσιγγες. Οι ακόλουθες πληροφορίες έχουν σχέση με υπερδοσολογία με από το στόμα δοσολογικές μορφές.

Τα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με Υδροχλωρική κλοπιπραμίνη είναι όμοια με εκείνα, που αναφέρονται με άλλα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Καρδιακές ανωμαλίες και νευρολογικές διαταραχές είναι οι κύριες επιπλοκές. Σε παιδιά η τυχαία λήψη οποιασδήποτε ποσότητας πρέπει να θεωρηθεί σαν σοβαρή και δυνητικά μοιραία.

Σημεία και συμπτώματα

Τα συμπτώματα εμφανίζονται γενικά μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη και φθάνουν τη μέγιστη βαρύτητα μετά από 24 ώρες. Λόγω καθυστερημένης απορρόφησης (αντιχολινεργική επίδραση), μακροχρόνια ημιπερίοδος ζωής και εντεροηπατική ανακύκλωση του φαρμάκου, ο ασθενής μπορεί να είναι σε κίνδυνο για μέχρι 4 - 6 ημέρες.

Μπορεί να παρατηρηθούν τ'ακόλουθα σημεία και συμπτώματα:

Κεντρικό νευρικό σύστημα: υπνηλία, λήθαργος, κώμα, αταξία, ανησυχία, εκνευρισμός, έντονα αντανακλαστικά, μυϊκή ακαμψία και χοραιοαθετωσικές κινήσεις, σπασμοί.

Καρδιαγγειακό σύστημα: υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας, shock, καρδιακή ανεπάρκεια, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις καρδιακή ανακοπή.

Αναπνευστική καταστολή, κυάνωση, έμετος, πυρετός, μυδρίαση, εφίδρωση και ολιγουρία ή ανουρία μπορούν επίσης να συμβούν.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία είναι ουσιαστικά συμπτωματική και υποστηρικτική.

Όταν υπάρχει υποψία ότι κάποιος πήρε υπερδοσολογία Υδροχλωρικής κλομιπραμίνης, ιδιαίτερα παιδιά, πρέπει να μεταφερθεί στο νοσοκομείο και να είναι κάτω από στενή επιτήρηση για τουλάχιστον 72 ώρες.

Κάντε, το ταχύτερο δυνατό, πλύση στομάχου ή προκαλέστε έμετο, εάν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του. Εάν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του, εξασφαλίστε την αεροφόρο οδό με έναν ενδοτραχειακό σωλήνα με μπαλονάκι πριν να αρχίσει η πλύση και μην προκαλέστε έμετο. Αυτά τα μέτρα συνιστώνται μέχρι 12 ώρες ή ακόμη περισσότερο μετά την υπερδοσολογία, επειδή η αντιχολινεργική επίδραση του φαρμάκου μπορεί να επιβραδύνει τη γαστρική εκκένωση. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου.

Η θεραπεία των συμπτωμάτων βασίζεται σε σύγχρονες μεθόδους εντατικής φροντίδας, με συνεχή έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας, των αερίων του αίματος και των ηλεκτρολυτών και, εάν υπάρχει ανάγκη κατεπίγοντα μέτρα, όπως αντισπασμωδική θεραπεία, τεχνητή αναπνοή και επαναδιέγερση. Επειδή έχει αναφερθεί ότι η φυσοστιγμίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βραδυκαρδία, ασυστολία και κρίσεις, δε συνιστάται η χρήση της σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Υδροχλωρική κλομιπραμίνη. Αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή διάλυση δεν είναι αποτελεσματικές, λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων κλομιπραμίνης στο πλάσμα

Τηλέφωνο του “Κέντρου Δηλητηριάσεων”: 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα

Τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό. Αναστολέας της επαναπρόσληψης νορα-δρεναλίνης και εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.

Μηχανισμός δράσης

Η θεραπευτική δράση της Υδροχλωρικής κλομιπραμίνης πιστεύεται ότι βασίζεται στην ικανότητά του ν'αναστέλλει την επαναπρόσληψη στους νευρώνες της νοραδρεναλίνης (NA) και σεροτονίνης (5-HT), που απελευθερώνονται στο συναπτικό χάσμα. Η πιο σημαντική από αυτές τις δραστηριότητες είναι η αναστολή επαναπρόσληψης της 5-HT.

Η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη έχει επίσης ένα ευρύ φαρμακολογικό φάσμα δράσης, που περιλαμβάνει α₁-αδρενολυτικές, αντιχολινεργικές, αντιισταμινικές και αντισεροτονεργικές (αποκλεισμός του 5-HT υποδοχέα) ιδιότητες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη ενεργεί στο καταθλιπτικό σύνδρομο σαν σύνολο, περιλαμβανόμενων ιδιαίτερα τυπικών χαρακτηριστικών, όπως ψυχοκινητική

επιβράδυνση, καταθλιπτική διάθεση και άγχος. Γίνεται έναρξη της κλινικής ανταπόκρισης συνήθως μετά από 2 - 3 εβδομάδες αγωγής. Η Υδροχλωρική κλομιπραμίνη ασκεί επίσης ειδική δράση στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, χαρακτηριστική από τις αντικαταθλιπτικές δράσεις της.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η κλομιπραμίνη απορροφάται πλήρως μετά από ενδομυϊκή ένεση. Μετά από επαναλαμβανόμενη ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση 50 - 150 mg Υδροχλωρικής κλομιπραμίνης την ημέρα, επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα τη δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας. Αυτές κυμαίνονται από < 15 έως 447 ng/mL για την κλομιπραμίνη και από < 15 έως 669 ng/mL για το δραστικό μεταβολίτη *desmethylclomipramine*.

Κατανομή

Η κλομιπραμίνη δεσμεύεται κατά 97.6% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 12 έως 17 L/kg σωματικού βάρους. Οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι περίπου το 2% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η κλομιπραμίνη περνά στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του πλάσματος.

Βιομετατροπή

Η μείζων οδός βιομετατροπής της κλομιπραμίνης είναι διμεθυλίωση σε *desmethylclomipramine*. Επί πλέον η κλομιπραμίνη και η *desmethylclomipramine* υδροξυλιούνται σε *8-hydroxy-clomipramine* και *8-hydroxy-desmethylclomipramine*, αλλά λίγο είναι γνωστή η δράση τους *in vivo*. Η υδροξυλίωση της κλομιπραμίνης και της *desmethylclomipramine* είναι κάτω από γενετικό έλεγχο όμοιο με αυτόν της *debrisoquine*. Σε πτωχούς μεταβολίτες της *debrisoquine*, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υψηλές συγκεντρώσεις *desmethylclomipramine*, ενώ εκείνοι της κλομιπραμίνης επηρεάζονται λιγότερο.

Αποβολή

Μετά από ενδομυϊκή και ενδοφλέβια χορήγηση, η κλομιπραμίνη αποβάλλεται από το πλάσμα με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 25 ώρες (φάσμα 20 - 40 ώρες) και 18 ώρες, αντίστοιχα.

Περίπου τα δύο τρίτα μίας εφάπαξ δόσης *clomipramine* απεκκρίνονται σε μορφή υδατοδιαλυτών συζευξών στα ούρα και περίπου το ένα τρίτο στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης *clomipramine* και της *desmethylclomipramine* που απεκκρίνεται στα ούρα είναι περίπου 2% και 0.5% της δόσης που χορηγήθηκε, αντίστοιχα.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω της μειωμένης μεταβολικής κάθαρσης, οι συγκεντρώσεις κλομιπραμίνης στο πλάσμα σε οποιαδήποτε χορηγούμενη δόση είναι υψηλότερες από ό,τι σε νεώτερους ασθενείς. Οι επιδράσεις της ηπατικής και νεφρικής έκπτωσης στη φαρμακοκινητική της κλομιπραμίνης δεν έχουν προσδιορισθεί.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε κλινικές μελέτες 2 ετών δεν υπήρξαν αποδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 20 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης ανθρώπινης ημερήσιας δόσης. Τρεις από τους 235 αρουραίους παρουσίασαν έναν σπάνιο όγκο. Σε μελέτες αναπαραγωγής δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην γονιμότητα σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις 5 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης ανθρώπινης ημερήσιας δόσης. Σε κλινικές μελέτες σε αρουραίους και ποντίκια στα

οποία χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δόσεις έως 20 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης ημερήσιας δόσης, δεν παρατηρήθηκε τερατογένεσης.

Ελαφρές μη εξειδικευμένες επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε ποντίκια και αρουραίους που γεννήθηκαν από μητέρες στις οποίες εδόθηκαν δόσεις έως 10 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης ανθρώπινης ημερήσιας δόσης.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες, αλλά παρατηρήθηκαν συμπτώματα στέρησης (τρόμος και σπασμοί) σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έπαιρναν Υδροχλωρική κλομιπραμίνη έως τον τοκετό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Γλυκερίνη σε ύδωρ για ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Γνωστή ασυμβατότητα: ενέσιμο διάλυμα Υδροχλωρικής κλομιπραμίνης με ενέσιμο διάλυμα δικλοφενάκης.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Προστατέψτε τις φύσιγγες από το φως.

Προσοχή! Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά περιεκτών

Φύσιγγες από άχρωμο γυαλί.

Συσκευασία:

Κουτί των 10 φυσιγγών των 25 mg/2 mL amp.,

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Βλέπε κεφάλαιο 4.2.

6.7 Κάτοχος της αδειάς κυκλοφορίας

NOVARTIS HELLAS A.E.B.E.,
12ο χλμ. Εθνικής Οδούς Αθηνών-Λαμίας Νο 1,
144 10 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ-Αττικής

6.8 Δικαιούχος και παρασκευαστής
NOVARTIS PHARMA A.G., Βασιλεία, Ελβετία

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

16270 (δισ)

Κωδικός συσκευασίας:

020950401

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

26-2-68/2-6-93

- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙ-
ΜΕΝΟΥ:**