

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APROPOL, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg opipramolu dichlorowodorku (*Opipramoli dihydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki zawiera 1,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki powlekana, barwy żółtej, okrągła, o średnicy 7 mm, obustronnie wypukła, bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia lękowe i uogólnione zaburzenia występujące pod postacią somatyczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi zawsze przebiegać pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie

Dorośli

Zwykle u dorosłych dawka wynosi 50 mg opipramolu dichlorowodorku rano i w południe oraz 100 mg opipramolu dichlorowodorku wieczorem.

W zależności od skuteczności i tolerancji leku przez pacjenta, dawkę można zmniejszyć do 50 mg lub 100 mg opipramolu dichlorowodorku i podawać raz na dobę, na noc lub dawkę można zwiększyć do 100 mg opipramolu dichlorowodorku i podawać do trzech razy na dobę.

Dzieci i młodzież

APROPOL nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki APROPOL należy przyjmować podczas posiłku lub bezpośrednio po posiłkach, popijając wodą.

Ponieważ działanie opipramolu nie pojawia się natychmiast, a zmiany nastroju występują stopniowo, produkt leczniczy należy stosować systematycznie przez co najmniej 2 tygodnie.

Zalecany średni czas leczenia wynosi od 1 do 2 miesięcy.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, przeciwbólowymi i psychotropowymi.
- Ostre zatrzymanie moczu.
- Ostre delirium.
- Nieleczona jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Rozrost gruczołu krokowego z zaleganiem moczu.
- Niedrożność jelita porażenna.
- Wcześniej istniejący blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia lub rozproszone nadkomorowe i komorowe zaburzenia przewodzenia.
- Jednoczesne stosowanie opipramolu z inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego APROPOL nie należy stosować w przypadku rozrostu gruczołu krokowego bez zalegania moczu, ujawnionej choroby wątroby i nerek, zwiększonej tendencji do występowania drgawek (np. uszkodzenie mózgu różnego pochodzenia, padaczka, alkoholizm), niewydolności naczyń mózgowych i wcześniej występującego uszkodzenia serca, szczególnie z zaburzeniami przewodzenia.

U pacjentów z wcześniej istniejącym blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia lub innymi zaburzeniami przewodzenia należy stosować opipramol tylko wtedy, kiedy jest wykonywane częste badanie EKG (w przypadku bloku przedsionkowo-komorowego wyższego stopnia patrz punkt 4.3).

Bardzo rzadko mogą wystąpić zmiany w obrazie krwi (neutropenia, agranulocytoza), dlatego podczas leczenia opipramolem należy kontrolować morfologię krwi, szczególnie w przypadku, gdy u pacjenta wystąpi gorączka, infekcje grypopodobne czy angina.

Ze względu na możliwe działanie niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego należy zachować ostrożność u pacjentów z nadczynnością tarczycy lub u pacjentów przyjmujących leki na tarczycę (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego APROPOL u dzieci i młodzieży. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane.

W badaniach dotyczących leczenia depresji w tej grupie wiekowej produkty lecznicze z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, do których należy też opipramol, nie wykazały żadnych korzyści terapeutycznych. Badania innych klas leków przeciwdepresyjnych (SSRI, SNRI) wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych, samouszkodzeń i wrogości, związanych ze stosowaniem tych substancji czynnych. Nie można wykluczyć takiego ryzyka także dla opipramolu.

Dodatkowo, we wszystkich grupach wiekowych stosowanie opipramolu wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Ponadto nie są dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w zakresie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju kognitywnego i behawioralnego.

Ryzyko zachowań samobójczych

W związku z przyjmowaniem opipramolu zgłaszano próby samobójcze, niektóre zakończone zgonem. W zaburzeniach depresyjnych istnieje ryzyko samobójstwa, które może się utrzymywać do czasu znacznej remisji choroby. U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi (dorośli oraz dzieci i młodzież) może wystąpić nasilenie depresji i (lub) ryzyka samobójstwa lub inne objawy psychiczne, niezależnie od tego, czy są przyjmowane leki przeciwdepresyjne, czy też nie.

Inne zaburzenia psychiczne mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych lub towarzyszyć zaburzeniu depresyjnemu (epizody dużej depresji). Dlatego wszyscy pacjenci, którzy są leczeni opipramolem, niezależnie od wskazania, powinni być często monitorowani pod kątem pogorszenia klinicznego, ryzyka samobójstwa i innych objawów psychiatrycznych, zwłaszcza na początku leczenia lub po zmianie dawki. U tych pacjentów należy rozważyć zmianę schematu leczenia, w tym ewentualne przerwanie stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza gdy zmiany są znaczne, występują nagle lub nie były częścią dotychczasowych objawów pacjenta.

Członkowie rodziny i pielęgniarce, opiekujący się pacjentami w wieku dziecięcym i dorosłym, których zaburzenia psychiatryczne i inne niż psychiatryczne są leczone lekami przeciwdepresyjnymi, powinni obserwować pacjentów w kierunku występowania ryzyka samobójstwa i innych objawów psychicznych. Należy ich poinformować, aby natychmiast zgłaszali takie objawy lekarzowi.

Opipramol może powodować reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje opóźnione. Jeżeli wystąpią reakcje alergiczne skóry, leczenie opipramolem należy zakończyć.

Podczas długotrwałego leczenia zaleca się, aby badać czynność wątroby.

APROPOL zawiera laktozę jednowodną

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie opipramolem nie wyklucza zastosowania terapii skojarzonej z neuroleptykami, lekami nasennymi i uspokajającymi (np. benzodiazepinami). Należy jednak wziąć pod uwagę, że podczas jednoczesnego leczenia może nasilić się kilka specyficznych efektów, zwłaszcza ośrodkowe działania hamujące. To samo dotyczy sedacji po znieczuleniu ogólnym.

Działanie szczególnie silnych leków przeciwocholinergicznych, takich jak leki stosowane w chorobie Parkinsona i fenotiazyny, może ulec nasileniu.

Jednoczesne leczenie inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i opipramolem może prowadzić do addytywnego wpływu tych leków na układ serotonergiczny.

W przypadku stosowania fluoksetyny i fluwoksaminy może wystąpić zwiększenie stężeń w osoczu trójpierścieniowych leków psychotropowych i związane z tym nasilenie działań niepożądanych. Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę opipramolu.

Jednoczesne stosowanie z alkoholem może powodować senność.

Przed rozpoczęciem leczenia opipramolem, co najmniej 14 dni wcześniej należy odstawić inhibitory MAO. Tak samo, opipramol należy odstawić przed włączeniem do leczenia inhibitorów MAO.

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków (np. propranolol), leków przeciwartmicycznych klasy I c, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków wpływających na mikrosomalny układ enzymów wątrobowych (monooksygenazy) może prowadzić do zmiany stężenia w osoczu zarówno tych leków jak i opipramolu w osoczu.

Barbiturany i leki przeciwdrgawkowe mogą zmniejszać stężenie opipramolu w osoczu, a zatem i zmniejszać działanie terapeutyczne opipramolu.

Jednoczesne podawanie neuroleptyków (np. haloperydol, rysperydon) może zwiększać stężenie opipramolu w osoczu. Jeśli to konieczne, należy dokonać odpowiedniej zmiany.

Nie należy stosować trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z substancjami

przeciwarytmicznymi typu chinidyny.

Cymetydyna może zwiększać stężenie leków trójpierścieniowych w osoczu. Z tego powodu, podczas jednoczesnego stosowania cymetydyny i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych należy zmniejszyć ich dawkę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących działania opipramolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących szkodliwego działania opipramolu na rozwój embrionalny (patrz punkt 5.3).

U kobiet w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, opipramol należy stosować tylko wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Opipramolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią, ponieważ substancja czynna w niewielkich ilościach przenika do mleka ludzkiego. Jeśli stosowanie opipramolu jest bezwzględnie wskazane, należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących szkodliwego działania opipramolu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy APROPOL wywiera wpływ na zdolność reakcji, tym samym zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona, zwłaszcza w połączeniu z alkoholem.

Produkt leczniczy APROPOL nawet stosowany zgodnie ze wskazaniami może zmienić szybkość reakcji, zaburzając zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Dotyczy to zwłaszcza początkowej fazy leczenia i podawania w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu ośrodkowym (środki przeciwbólowe, środki nasenne, leki psychotropowe) i alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania zgodnie z następującą klasyfikacją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmiany parametrów krwi, szczególnie leukopenia	Agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała, odczucie pragnienia		
Zaburzenia układu nerwowego	Szczególnie na początku leczenia zmęczenie	Zawroty głowy, senność, drżenie	Stany pobudzenia, bóle głowy, parestezje, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, stany splątania i delirium, szczególnie związane z nagłym odstawieniem lub długotrwałym stosowaniem dużych dawek opipramolu, pobudzenie, pocenie się, zaburzenia snu	Mózgowe napady drgawkowe, zaburzenia motoryczne (akatyzyja, dyskinezy), ataksja, polineuropatie, nagła jaskra, stany niepokoju (stany lękowe)
Zaburzenia oka		Zaburzenia akomodacji		
Zaburzenia serca	Szczególnie na początku leczenia niedociśnienie tętnicze i ortostatyczne spadki ciśnienia	Tachykardia, palpacje	Stany zapaści, zaburzenia przewodzenia, nasilenie istniejącej niewydolności serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Uczucie zatkanego nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia smaku, niedrożność jelit porażenna,	

			szczególnie w przypadku nagłego odstawienia opipramolu lub długotrwałego leczenia dużymi dawkami, nudności, wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Okresowo zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4.)		Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, po długotrwałym leczeniu żółtaczką i przewlekłe uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Skórne reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka)	Obrzęki	Wypadanie włosów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia oddawania moczu	Zatrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji	Mlekokot	

Złamania kości

Badania epidemiologiczne, które zostały przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i powyżej, wykazują zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grup SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm, który powoduje to ryzyko, jest nieznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Senność, bezsenność, zawroty głowy, niepokój, śpiączka, osłupienie, przemijające stany splątania, wzrastający niepokój, ataksja, drgawki, oliguria, anuria, tachykardia/bradykardia, arytmia, blok przedsionkowo-komorowy, niedociśnienie tętnicze, wstrząs, depresja oddechowa, rzadko zatrzymanie akcji serca.

Leczenie przedawkowania

Brak swoistego antidotum dla opipramolu. Substancję należy usunąć przez wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. Pacjenta należy hospitalizować.

Należy podtrzymywać czynności życiowe. Należy monitorować czynność układu sercowo-naczyniowego przez co najmniej 48 godzin.

W przypadku przedawkowania należy zastosować następujące leczenie:

- niewydolność oddechowa: intubacja i sztuczna wentylacja;
- ciężkie niedociśnienie tętnicze: ułożenie pacjenta we właściwej pozycji, środki zwiększające objętość;
- osocza, dopamina lub dobutamina we wlewie kroplowym;
- arytmia serca: leczenie indywidualne; jeśli konieczne zastosować rozrusznik serca, uzupełnienie;
- niskiego poziomu potasu i leczenie możliwej kwasicy;
- drgawki: diazepam w iniekcji dożylniej lub inny lek przeciwdrgawkowy, jak fenobarbital lub paraldehyd (uwaga: możliwe nasilenie istniejącej niewydolności oddechowej, niedociśnienia tętniczego lub śpiączki przez te substancje);
- dializa lub hemodializa są nieskuteczne.

Dzieci i młodzież

Ponieważ dzieci są bardziej niż dorośli wrażliwe na ostre przedawkowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwlękowych i zgłaszane są u nich ciężkie zdarzenia niepożądane, należy przedsięwziąć wszystkie możliwe środki, aby uniknąć przedawkowania. Niemniej jednak, jeśli do niego dojdzie, objawy przedawkowania należy potraktować poważnie i starannie leczyć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne; nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoaminy, kod ATC: N06A A05

Mechanizm działania

Opipramol wykazuje duże powinowactwo do receptorów *sigma* (typ 1 i typ 2) i działa antagonistycznie na receptory histaminowe typu 1.

Powinowactwo do receptorów serotoninowych typu 2A, dopaminowych typu 2 i receptorów alfa adrenergicznych jest mniejsze.

W przeciwieństwie do strukturalnie podobnych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, opipramol ma małą aktywność przeciwocholinergiczną i nie hamuje wychwyty zwrotnego serotoniny ani noradrenaliny.

Opipramol poprzez receptory *sigma* moduluje układ NMDA.

W badaniach na zwierzętach wykazano zapobieganie utracie neuronów spowodowanej niedokrwieniem regionu hipokampa.

Obrót metaboliczny dopaminy jest zwiększony. Podobne właściwości modulujące opisano dla ligandów *sigma* w układzie serotonergicznym i noradrenergicznym.

Opipramol, podobnie jak inne bardziej selektywne ligandy *sigma*, jest aktywny w farmakologicznych modelach behawioralnych, co jest wskaźnikiem działania anksjolitycznego. Wykazuje porównywalnie mniejszą aktywność w teście pływania u szczurów, stosowanym jako metoda skringowa dla potencjalnych leków przeciwdepresyjnych.

U ludzi opipramol wykazuje działanie uspokajające, przeciwlękowe i łagodnie poprawiające nastrój.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym opipramolu dichlorowodorek wchłania się szybko i całkowicie.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 91%. Objętość dystrybucji wynosi około 10 L/kg mc, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin.

Metabolizm

Częściowy metabolizm do dehydroksyetyloopipramolu zachodzi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Opipramol jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP2D6. U pacjentów z niedoborem CYP2D6 (wolno metabolizujących) maksymalne stężenie opipramolu w osoczu może być nawet 2,5 razy większe niż u ludzi z prawidłowym metabolizmem. Jednak w przypadku długotrwałego stosowania okres półtrwania w fazie eliminacji nie jest wydłużony, więc nawet u pacjentów wolno metabolizujących nie należy oczekiwać kumulacji opipramolu.

Eliminacja

Substancja czynna, opipramol, jest eliminowana w ponad 70% przez nerki, z tego do około 10% w postaci niezmienionej. Pozostała część jest wydalana z kałem.

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek może być konieczne zmniejszenie dawki opipramolu, ponieważ wraz ze wzrostem nasilenia choroby, spowolniona jest eliminacja.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność jest względnie mała. Objawy toksyczności dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.9).

Subchroniczne i chroniczne podawanie bardzo dużych dawek powoduje objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, uszkodzenie wątroby i płuc, zmiany skórne, powstawanie zaćmy u niektórych gatunków.

Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodu na zaburzenie płodności przez opipramol.

W badaniach embriotoksyczności nie zaobserwowano działania teratogennego, ale po podaniu samicom toksycznych dawek stwierdzono działanie embriotoksyczne.

Nie przeprowadzono badań toksyczności okołoporodowej i poporodowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna typ 101

Krospowidon typ A

Powidon K-25

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 20, 56, 60 i 90 tabletek powlekanych w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 6
99-300 Kutno
Polska (Poland)

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28076

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.10.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.10.2023 r.