

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LADIOMIL, 25 mg филм обложена таблета
LADIOMIL, 50 mg филм обложена таблета
INN: *maprotilinum*

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи: 25 mg maprotilin во облик на maprotilinhlorid
Една таблета содржи: 50 mg maprotilin во облик на maprotilinhlorid

Екципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

LADIOMIL, 25 mg филм обложена таблета
LADIOMIL, 50 mg филм обложена таблета

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Депресија

- Ендогена и доцна (инволуциска) депресија.
- Психогена, реактивна, потоа невротична депресија, депресија поради исцрпеност.
- Соматогена депресија.
- Маскирана депресија.
- Менопаузална депресија.

Останати депресивни нарушувања на расположението за кои е карактеристична анксиозност, дисфорија, или раздразливост, апатични состојби (посебно кај постарите лица); психосоматски и соматски симптоми со постојната депресија и/или анксиозност. Дијагностички и статистички прирачник за ментални растројства (DSM-IV-TR) и Меѓународната статистичка класификација на болести и сродни здравствени проблеми (ICD-10) се од стандардната класификација на душевни растројства, кои се применувани од стручњациите за ментално здравје и ги опишуваат горенаведените растројства како следува: лекување на депресивни епизоди, повратно депресивно растројство или поголема депресија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

За време на лекувањето со мапротилин пациентот треба да биде под лекарски надзор. Препорачаната доза се движи помеѓу 75 и 150 mg на ден. Во зависност од тежината на симптомите, одговорот и толеранцијата на пациентот, може да се започне со дневна доза од 25 mg (еднаш до три пати на ден), или 75 mg (еднаш на ден), а потоа дозата



постепено се титрира до ефективната доза. Не се препорачуваат дневни дози над 150 mg.

Режимот на дозирање треба индивидуално да се одреди и прилагоди на состојбата и одговорот на пациентот, на пример зголемување на вечерните дози, а намалување на дозите кои се даваат во текот на денот или давање само една дневна доза. Целта е да се постигне терапевтски ефект со користење на најниски можни дози, особено кај пациенти кои сеуште растат или постари пациенти со нестабилен автономен нервен систем бидејќи кај тие пациенти постои поголема веројатност да дојде до несакани дејства.

Мапротилин таблетите се голтаат цели со доволна количина на течност.

Постари пациенти (над 60 години): Обично се препорачуваат пониски дози. На почетокот 10 mg 3 пати на ден или 25 mg еднаш на ден. Доколку има потреба, дневната доза постепено се зголемува до 25 mg 3 пати на ден или 75 mg еднаш дневно, што зависи од толеранцијата и одговорот (види поглавје 4.8 Несакани Дејства, и поглавје 5.2 Фармакокинетички својства).

Деца и адолесценти (помлади од 18 години): безбедноста и ефикасноста на мапротилинот кај деца и адолесценти не се утврдени. Поради тоа не се препорачува примена кај таа возрастна група.

Прекин на лекувањето: Треба да се избегнува нагло прекинување на лекот, или нагло намалување на дозата поради можноста од несакани дејства (види поглавје 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба, и поглавје 4.8 Несакани дејства).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на мапротилин или некоја друга состојка на лекот и преосетливост на трициклични антидепресиви.

Конвулзивни пореметувања (постоечки или во анамнеза), акутен инфаркт на миокардот, пореметувања во спроводниот систем на срцето, глауком со тесен агол, ретенција на урината тешка ренална или хепатална болест и манија.

Истовремено земање или 14 дена откако ќе се престане земањето на инхибитори на моноаминооксидазата.

Акутно труење со алкохол, хипнотици или психотропни лекови.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Суицид/суицидни мисли или клиничко влошување

Депресијата е поврзана со зголемениот ризик од суицидни мисли, самоповредување и суицид (настани поврзани со суицидот). Тој ризик постои се додека не настапи значајна ремисија. Бидејќи постои можност да не настапи подобрување во текот на првите неколку недели на лекувањето или подолго, пациентот треба внимателно да се следи се додека не настане такво подобрување. Општо клиничко искуство е дека ризикот од суицид може да се зголеми во раните фази на опоравување.

Останатите психијатриски состојби за кои се препишува мапротилин, може да бидат поврзани и со зголемен ризик од настани поврзани со суицид. Таквата состојба може додатно да биде пратена со депресија. Според тоа иста мерка на претпазливост треба да се применува кога се лекуваат пациенти со тешка депресија како и кога се лекуваат пациенти со други психијатриски болести.

За пациентите кои во анамнезата имаат настани поврзани со суицид или оние кои пред почетокот на лекувањето покажуваат значителен степен на суицидни идеи, познато е дека се изложени на поголем ризик од суицидни мисли или обид за суицид, па во текот



на лекувањето треба внимателно да се следат. Мета-анализата на плацебо-контролирани клинички испитувања на антидепресиви кај возрасни пациенти со психијатриски пореметувања покажала дека кај пациентите помлади од 25 години кои земале антидепресиви постои зголемен ризик од суицидно однесување во споредба со плацебо.

Потребен е внимателен надзор на пациентите, а особено на лицата кај кои постои висок ризик, особено на почетокот на лекувањето и после промената на дозата. Пациентите (и лицата кои ги негуваат) треба да се предупредат за: потребата од следење, појава на секако клиничко влошување, суицидно однесување или мисли и невообичаени промени во однесувањето. Доколку се присутни такви симптоми, веднаш треба да се обратат на лекар за совет.

Конвулзии

Постојат ретки случаи за појава на конвулзии кај пациентите кои немале конвулзии во анамнезата, а се лекувани со терапевтски дози на мапротилин. Во некои случаи биле присутни други фактори, како што се истовремена примена на лекови за кои е познато дека го намалуваат прагот на појава на конвулзии. Ризикот од конвулзии може да биде зголемен кога истовремено се даваат антипсихотици (на пример фенотиазини, рисперидон) (види поглавје 4.5 *Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција*), кога брзо ќе се прекине истовремената примена на бензодиазепини или кога брзо ќе се пречекори препорачаното дозирање на мапротилинот. Додека не се утврди причината, ризикот од конвулзии може да се намали: со примена на ниски почетни дози, одржување на почетното дозирање во текот на 2 недели, постепено зголемувајќи го со помали дози, задржувајќи ја дозата на одржување на минимално ефективно ниво, со внимателно прилагодување или избегнување на истовремена употреба со лекови кои го намалуваат прагот на конвулзии (на пример фенотиазини, рисперидон) или со брзо намалување на бензодиазепин. Истовремена електроконвулзивна терапија се спроведува само под строг надзор.

Срцеви и васкуларни пореметувања

Забележано е дека трицикличните и тетрацикличните антидепресиви предизвикуваат срцеви аритмии, синусна тахикардија и го продолжуваат времето на спроведување. Многу ретко можат да се забележат вентрикуларни тахикардии, вентрикуларни фибрилации и Torsade de Pointes кај пациенти кои се лекуваат со мапротилин; некои од тие случаи биле фатални. Посебно внимание треба да се обрне кај постарите пациенти со кардиоваскуларни болести, вклучително и оние со анамнеза на инфаркт на миокардот, аритмија и/или исхемиски болести на срцето.

Кај таквите пациенти се укажува на следење на срцевата функција, вклучително ЕКГ, особено во текот на долготрајното лекување. Кај пациенти кои се склони на ортостатска хипотензија, потребно е редовно мерење на крвниот притисок.

Други психијатриски ефекти

Активацијата на психозата повремено се забележува кај пациенти со шизофренија, кои примале трициклични антидепресиви. Според тоа истовременото земање на мапротилин и трициклични антидепресиви се смета за ризично. Слично на тоа се хипоманични или манични епизоди забележани кај пациенти со биполарни нарушувања додека биле лекувани со некој трицикличен антидепресив во текот на депресивната фаза. Во такви случаи може да се покаже дека е потребно да се намали дозата на мапротилин или да се прекине, и да се примени некој антипсихотик. Истовремената примена со антипсихотиците (на пример фенотиазини, рисперидон) може да резултира со зголемени плазматски концентрации на мапротилин, намален праг на конвулзии и со конвулзии (види поглавје 4.5 *Интеракции со други лекови и*

останати форми на интеркација). Комбинација со СYP2D6-инхибиторот на тиоридазинот може да предизвика тешка срцева аритмија. Кај предиспонирани и постари пациенти трицикличните антидепресиви може да предизвикаат фармаколошки (делирантни) психози, особено ноќе. Тие епизоди исчезнуваат без лекување во рок од неколку дена откако ќе се престане со земање на лекот.

Хипогликемија

Можноста од хипогликемија треба да се земе во предвид кај пациенти кои примаат мапротилин истовремено со орални сулфонилуреа или инсулин. Кога ќе се започне или прекине лекувањето со мапротилинот, дијабетичарите треба внимателно да ја следат гликозата во својата крв (види поглавје 4.5 *Интеракции со други лекови и останати форми на интеркации*).

Бела крвна слика

Иако промените во белата крвна слика со мапротилин се забележани само во изолирани случаи, потребно е периодично да се контролира крвната слика и да се следат симптомите како што се температура и воспалено грло, особено во текот на првите неколку месеци од терапијата. Контролите се исто така препорачливи во текот на подолготрајна терапија.

Анестезија

Пред општа или локална анестезија анестезиологот треба да се извести дека пациентот прима мапротилин. Посигурно е да се продолжи со лекување отколку да се ризикува со прекинување на терапијата пред хируршкиот зафат.

Посебна популација и долготрајно лекување

Во текот на долготрајно лекување се советува да се следи функцијата на црниот дроб и бубрегот. Посебно внимание се препорачува да се посвети кај пациенти кои во анамнезата имаат зголемен интраокуларен притисок, хронична тешка опстипација или ретенција на урината (во анамнезата), како и постоење на хипертрофија на простатата. Трицикличните антидепресиви можат да го засилат паралитичниот илеус, особено кај постарите лица, и кај хоспитализираните пациенти. Затоа треба да се преземат соодветни мерки ако настане опстипација. Се препорачува посебно внимание да се посвети кај пациенти со хипертиреодизам и пациенти кои примаат препарати на хормонот на тироидната жлезда (можен е пораст на несакани дејства на срцето).

Зголемувањето на забниот кариес е забележан кај пациенти кои примале долготрајна терапија со антидепресиви. Поради тоа во текот на долготрајната терапија се препорачува пациентите редовно да ги прегледуваат забите.

Намалената лакримација и релативна акумулација на слузавиот секрет поврзани со антихолинергичните својства на трицикличните антидепресиви, може да предизвика оштетување на корнеалниот епител кај пациенти кои носат контактни леќи.

Прекин на лекувањето

Треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата со лекот или нагло намалување на дозата поради можните несакани дејства. Ако се донесе одлука за прекинување на лекувањето, дозата треба да се намалува колку што е можно побрзо, но потребно е да се внимава дека наглото прекинување може да биде поврзано со одредени симптоми (види поглавје 4.8 *Несакани дејства*).



Лактоза

Мапротилин филм-обложените таблети содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања на нетолеранција на галактоза, тежок недостаток на лактаза или малапсорпција на глукоза-галактоза не смеат да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции

Истовремената примена на CYP2D6-инхибитори може да доведе до зголемување на концентрациите на мапротилинот и тоа до 3,5 пати поголеми вредности кај пациентите со фенотип кои интензивно го метаболизираат дебрисокин, претворајќи ги во лица со фенотип кои слабо го метаболизираат (*види поглавје 5.2 Фармакокинетички својства*).

МАО-инхибитори

Инхибиторите на моноаминоксидазата (МАО) кои се силни CYP2D6-инхибитори *in vivo*, како што е моклобемидот, се контраиндицирани за истовремена употреба со мапротилин (*види поглавје 4.3 Контраиндикации*). Мапротилин не смее да се дава најмалку 14 дена откако ќе се прекине лекувањето со МАО-инхибиторите за да се избегне ризикот од тешки интеракции како што се хиперпирексија, тремор, генерализирани клонични конвулзии, делириум и можна смрт. Истото се однесува и кога некој МАО-инхибитор ќе се даде после претходно лекување со мапротилин.

Антиаритмици

Антиаритмиците кои се силни CYP2D6-инхибитори како што се кинидин и пропафенон, не смее да се применуваат во комбинација со мапротилинот. Антихолинергичните ефекти на кинидинот може да предизвикаат синергизам со мапротилинот кој е поврзан со висината на дозата (*види поглавје 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба*).

Антидијабетици

Истовремена употреба со оралните сулфониуреа или инсулин може да го зголеми хипогликемискиот ефект на антидијабетикот. Дијабетичарите треба да ја следат вредноста на гликозата во крвта кога се започнува или прекинува со лекувањето со мапротилин (*види поглавје 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба*).

Антипсихотици

Истовремена употреба со антипсихотици (на пример фенотиазини, рисперидон) може да резултира со зголемени плазматски концентрации на мапротилинот, со намален праг на конвулзии и конвулзии (*види поглавје 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба*). Комбинацијата со CYP2D6-инхибиторот на тиоридазин може да предизвика тешки срцеви аритмии. Поради тоа постои можност за прилагодување на дозата.

Антикоагуланси

Некои трициклични антидепресиви можат да го засилат антикоагулацискиот ефект на кумаринот, веројатно со инхибицијата на неговиот метаболизам или намалување на интестиналниот моталитет. Нема докази дека мапротилинот може да го инхибира метаболизмот на антикоагулансите како што е варфарин (активен *iS'*-енантиомер кој ги отстранува CYP2C9), но се препорачува за таа група на супстанции детално да се следат плазматските вредности на протромбинот.



Антихолинергици

Мапротилинот може да ги зголеми ефектите на антихолинергиците (на пример фенотиазини, антипаркисоници, атропин, бипериден, антихистаминици) на очните зеници, централниот нервен систем (ЦНС), дебелото црево и мочниот меур.

Антихипертензиви

Истовремената примена на бета-блокатори кои се CYP2D6-инхибитори, како што е пропранолол, може да предизвика пораст на концентрацијата на мапротилин во плазмата. Во таквите случаи се препорачува следење на плазматското ниво и прилагодување на дозата.

Мапротилин може да го намали или блокира антихипертензивниот ефект на блокаторите на адренергичките неврони како што се гванетидин, бетанидин, резерпин, клонидин и алфа-метилдоп. На пациентите на кои им требаат дополнителни лекови поради хипертензија, треба да им се дадат други антихипертензиви (на пример диуретици, вазодилататори или бета-блокатори кои не подлежат на изразена биотрансформација). Наглото прекинување на мапротилинот може исто така да резултира со тешка хипотензија.

Симпатомиметици

Мапротилинот може да го зголеми кардиоваскуларниот ефект на симпатомиметиците како што се адреналинот, норадреналинот, изопреналинот, ефедринот и фенилефринот, како и капките за нос и локалните анестетици (на пример оние кои се применуваат во стоматологијата). Поради тоа потребен е детален надзор (крвен притисок, срцев ритам) и внимателно прилагодување на дозата.

Депресори на централниот нервен систем

Пациентите кои земаат мапротилин, треба да се предупредат на можноста да им се зголеми одговорот на алкохол, барбитурати и други депресори на ЦНС.

Бензодиазепини

Комедикација со бензодиазепините може да предизвика зголемена седација.

Метилфенидат

Метилфенидатот може да ги зголеми плазматските концентрации на трицикличните антидепресиви и на тој начин да го зголеми нивниот ефект. Поради тоа може да биде потребно да се прилагоди дозата.

SIPPS-i

Селективните инхибитори на повторното превземање на серотонинот (SIPPS) кои се CYP2D6-инхибитори, како што се флуоксетинот, флувоксаминот (исто така инхибитор на CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 и CYP1A2), пароксетинот, сетралинот или циталопрамот, може да резултираат со високо покачени концентрации на мапротилин во плазмата, со соодветни несакани дејства. Поради долгото време на полуелиминација на флуоксетинот и флувоксаминот, тој ефект може да се продолжи. Поради тоа може да биде потребно да се прилагоди дозата.

Антагонисти на H₂-рецептори

Иако не е забележано кај мапротилинот, се покажало дека истовремената примена со антагонистите на хистаминските H₂-рецептори, циметидин (инхибитор на неколку



ензими на P450, вклучувајќи ги и CYP2D6 и CYP3A4) го инхибира метаболизмот на неколку трициклични антидепресиви, што резултира во зголемување на плазматските концентрации, како и зголемување на несаканите дејства (сува уста, нарушен вид). Поради тоа може да биде потребно да се намали дозата на мапротилинот кога се дава истовремено со циметидинот.

Ефекти на индукторот на цитохромот P450 на метаболизмот на мапротилинот
Мапротилинот првенствено се метаболизира преку CYP2D6 а во некоја мера и преку CYP1A2. Не е утврдено дека CYP2D6 е индуктивен, но истовремената примена на супстанции за кои се знае дека го индуцираат CYP1A2, може да го зголеми создавањето на дезметилмапротилин. Не се очекува севкупниот фармакодинамски ефект да биде намален бидејќи тој метаболит е активен. Меѓутоа, индукцијата на ензимите кои треба да се утврдат кај деактивацијата на мапротилинот и дезметилмапротилинот (на пример ензимите на цитохромот P450, ензими од фаза II) може да го забрза клиренсот на активните состојки и да ја намали ефикасноста на мапротилинот.

Кога се дава истовремено со состојки кои ги индуцираат хепаталните ензими на цитохромот P450, можеби ќе биде потребно да се прилагоди дозата на мапротилинот, особено кај оние за кои е типично да се вклучени во метаболизмот на трицикличките антидепресиви, како што се CYP3A4, CYP2C19, и/или CYP1A2 (на пример рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, и фенитоин).

4.6 Бременост и доење

Бременост

Експериментите на животни покажаа дека нема тератогени или мутагени ефекти, и дека нема докази за оштетување на плодноста или штетно дејство на фетусот. Но, не е утврдено дека примената во текот на бременоста е безопасна. Забележани се изолирани случаи кои наведуваат на заклучокот за можна поврзаност помеѓу мапротилинот и штетните ефекти по плодот на човекот. Мапротилинот не смее да се применува во текот на бременоста, освен ако не е јасно дека користа е поголема од ризикот по фетусот.

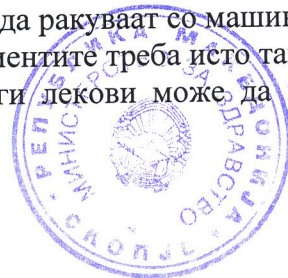
Мапротилинот треба да се укине најмалку 7 недели пред очекуваниот датум на породувањето, под услов тоа да го дозволува клиничкиот статус на пациентот, за да се спречат можните симптоми како што се диспнеја, летаргија, раздразливост, тахикардија, хипотонија, конвулзии, нервоза и хипотермија кај новороденчето.

Доење

Мапротилинот преминува во мајчиното млеко. После оралната примена 150 mg на ден во текот на 5 дена, концентрациите во мајчиното млеко ги надминуваат концентрациите во крвта и тоа од 1,3 до 1,5 пати. Иако е утврдено дека нема несакани дејства кај детето, мајките кои земаат мапротилин, не смеат да дојат.

4.7 Ефекти на лекот врз управување со моторно возило или машина

Пациентите кои земаат мапротилин треба да се предупредат дека може да имаат заматен вид, вртоглавица, сомноленција и други симптоми на ЦНС (*види поглавје 4.8 Несакани дејства*). Во тој случај пациентите не смеат да возат, да ракуваат со машини или да се бават со други потенцијално опасни активности. Пациентите треба исто така да се предупредат дека консумирањето на алкохол или други лекови може да ги



зголеми таквите ефекти (види поглавје 4.5 Интеракции со други лекови и останати форми на интеракции).

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства најчесто се благи и минливи, исчезнуваат со продолжувањето на терапијата, или по намалувањето на дозата. Не се секогаш во корелација со плазматските нивоа на лекот или со дозата. Честопати одредени несакани дејства тешко може да се разликуваат од симптомите на депресија како што се замор, нарушено спиење, агитација, анксиозност, опстипација или сува уста.

Во случај на тешки несакани дејства, на пример од невролошки или психијатриски карактер, треба да се престане со давање на мапротилин.

Постарите пациенти се особено осетливи на антихолинергичките, невролошките, психијатриските или кардиоваскуларните ефекти. Нивната способност за метаболизирање и елиминација на состојките, може да биде намалена, што доведува до ризик од зголемени плазматски концентрации кај терапевтските дози (види поглавје 4.2 Дозирање и начин на употреба, и поглавје 5.2 Фармакокинетички својства).

Следниве несакани дејства се забележани или со мапротилинот, или со трицикличните антидепресиви.

Табела 1

Несаканите дејства групирани по нивната зачестеност можат да се класифицираат како: Многу чести $>1/10$ ($>10\%$); чести $>1/100$ и $<1/10$ ($>1\%$ и $<10\%$); помалку чести $>1/1000$ и $<1/100$ ($>0,1\%$ и $<1\%$); ретки $>1/10000$ и $<1/1000$ ($>0,01\%$ и $<0,1\%$) и многу ретки $<1/10000$ ($<0,01\%$), вклучително и изолираните случаи од непозната зчестота (не може да се утврди од постојните податоци).

Инфекции и инфестации Многу ретко:	Забен кариес
Нарушување на крвта и лимфниот систем Многу ретко:	Леукопенија, агранулоцитоза, еозинофилија, тромбоцитопенија
Ендокрино нарушување Многу ретко:	Несоодветна секреција на антидиуретскиот хормон
Нарушување на метаболизмот и исхраната Често:	Зголемен апетит, зголемена телесна тежина
Психијатриски нарушувања Често:	Немир, анксиозност, агитација, манија, хипоманија, нарушување на либидото, агресивност, нарушување на сонот, несоница, ноќни мори, депресија
Ретко:	Делириум, збунетост, халуцинации (особено кај геријатриските пациенти), нервоза
Многу ретко:	Активирање на психички симптоми, деперсонализација
Непозната зачестеност	Суицидни мисли и суицидно однесување *
Нарушување на нервниот систем Многу често:	Сомноленција, вртоглавица, главоболка, тремор, миоклонус
Често:	Седација, пореметено памтење, нарушено



	внимание, парестезија, дизартија, главоболка, тремор, вртоглавица
Ретко:	Конвулзии, акатизија, атаксија, дизартрија, екстрапирамидални симптоми
Многу ретко:	Дискинезија, абнормална координација, синкопа, дисгеузија, периферна неуропатија
Нарушување на очите Често: ретко:	Заматен вид. Пореметување на визуелната акомодација
Нарушување на увото и лабиринтот Многу ретко:	Тинитус
Нарушувања на срцето Често:	Синусна тахикардија, палпитација, ЕКГ- абнормалности (на пример промена на ST и T бранот)
Ретко:	Аритмија, палпитации, синкопа
Многу ретко:	Нарушување на спроводливоста (на пример проширени QRS комплекси, блок на гранка на снопот, PQ промени) пролонгирање на QT интервалот, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација, Torsade de Pointes, инфаркт на миокардот, моментално запирање на работата на срцето
Васкуларни нарушувања Често:	Валунзи, ортостатска хипотензија
Ретко	Зголемен крвен притисок
Нарушувања на Респираторниот систем градниот кош и медијастимумот Многу ретко:	Алергиски алвеолитис (со еозинофилија или без бронхоспазам, назална конгестија
Нарушување во дигестивниот систем Многу често:	Сува уста
Често:	Мачнина, повраќање, абдоминални нарушувања, констипација
Ретко:	Пролив, дисфагија, паралитичен илеус
Многу ретко:	Стоматитис, црно обоен јазик
Нарушување на црниот дроб и жолчката Многу ретко:	Хепатитис (со жолтица или без)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво Често:	Дерматитис, алергиски осип, уртикарија, реакција на фотосензитизацијата, хиперхидроза
Многу ретко:	Пруритус, кожен васкулитис, алопеција, erythema multiforme, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, пурпура
Нарушувања на мускулно-	Мускулна слабост

скелеталниот систем и сврзното ткиво Често: Ретко:	Нонвертебрални коскени фрактури
Бубрежно и уринарно нарушување Често:	Нарушување на мокрењето
Многу ретко:	Ретенција на урината
Нарушување на репродуктивниот систем и дојките Често:	Еректилна дисфункција
Многу ретко:	Хипертрофија на дојката, галактореја
Општи нарушувања и реакции на местото на примена Многу често:	Замор
Често:	Пирексија
Многу ретко:	Едем (локален или генерализиран)
Испитувања Ретко:	Абнормални вредности при испитување на функцијата на црниот дроб
Многу ретко:	Абнормален EEG
Повреди, труења, и процедурални компликации Многу ретко:	Пад

*Во текот на терапијата со мапротилин, или брзо откако ќе се прекине терапијата, забележани се случаи на суицидни идеи и суицидно однесување (види поглавје 4.4).

Симптоми на апстиненција

Иако не укажуваат на зависност, следните симптоми понекогаш се јавуваат после нагло укинување на терапијата со лекот или намалување на дозата: мачнина, повраќање, болки во stomакот, пролив, несоница, главоболка, нервоза, анксиозност, влошување на основната депресија или враќање на депресивното расположение (види поглавје 4.4 *Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата*).

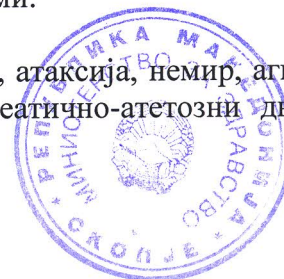
4.9 Предозирање

Знаци и симптоми

Знаците и симптомите на предозирањето со мапротилин се слични со оние кои се забележани кај трицикличните антидепресиви. Главни компликации се срцеви абнормалности и невролошки нарушувања. Кај децата случајното голтнување на било која количина треба да се смета како тежок и потенцијално фатален случај. Симптомите обично се појавуваат во рок од 4 часа од ингестијата, а максималната тежина се постигнуваат во рок од 24 часа. Поради одложената апсорпција (антиколинергичен ефект), долгото време на полуелиминација и ентерохепатичкото рециклирање, пациентот може да остане изложен на ризик од 4 до 6 дена.

При предозирање забележани се следниве знаци и симптоми.

Централен Нервен Систем: сомноленција, ступор, кома, атаксија, немир, агитација, зголемени рефлексии, вкочанетост на мускулите и кореатично-атетозни движења, конвулзии.



Кардиоваскуларен систем: хипотензија, тахикардија, аритмија, нарушување на спроводливоста, шок, срцева слабост; вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација, Torsade de Pointes, кардијален арест, од кои некои биле фатални. Покрај тоа, може да настапат респираторна депресија, цијаноза, повраќање, температура, мидријаза, потење и олигурија или анурија.

Лекување

Нема специфичен антидот, а лекувањето во основа е симптоматско и супортивно. Пациентите, особено децата, кои евентуално проголтале прекумерна доза на мапротилин, треба да се хоспитализираат и најмалку 72 часа да се држат под детален надзор. Треба што побрзо да се испразни желудникот со испирање, или со индуцирање на повраќање, доколку пациентот е при свест. Ако пациентот не е при свест, пред да се започне со испирање, дишните патишта треба да се ослободат со ендотрахеален тубус со манжетна, при што не смее да се предизвикува повраќање. Овие мерки се препорачуваат до 12 часа, или дури подолго, после предозирањето бидејќи антихолергискиот ефект на лекот може да го одложи празнењето на желудникот. Примената на активниот јаглен може да помогне да се намали апсорпцијата на лекот. Симптоматското лекување се заснова на модерните методи на интензивна нега со континуирано следење на срцевата функција, крвните гасови и електролити, и евентуална употреба на итни мерки како што се антиконвулзивна терапија, вештачко дишење и ресусцитација. Забележано е дека физастигминот предизвикува тешка брадикардија, асистолија и конвулзии, па заради тоа неговата употреба не се препорачува во случаи на предозирање со мапротилин. Хемодијализата и перитонеалната дијализа не се ефикасни поради ниските плазматски концентрации на мапротилинот.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски податоци

АТС класификација: N06AA21 (Психоаналептици; Антидепресиви; Неселективни инхибитори на повторно превземање на моноаминот)

Ладиомилот содржи мапротилин, тетрацикличен антидепресив кој освен што делува антидепресивно и анксиолитички, ја ублажува агитацијата и психомоторната ретардација. Поседува изразен и селективен инхибиторен ефект на превземање на норадреналинот во пресинаптичките неврони на кортикалните структури на централниот нервен систем, со што ја зголемува неговата синаптичка концентрација. Таквиот ефект на серотонинот не е покажан. Поседува слаб до умерен афинитет за централните α_1 -адренергични рецептори, нагласен инхибиторен ефект на H_1 -рецепторите и умерен антихолергичен ефект. Се смета дека промените на функционалниот одговор на невроендокриниот систем (хормон на растот, мелатонин, ендорфини) и/или невротрансмитерите (норадреналин, серотонин, GABA) во текот на долготрајното лекување се исто така вклучен во механизмот на делување на мапротилинот.

5.2 Фармакокинетски податоци

После пероралната примена мапротилин хидрохлоридот се апсорбира полака и потполно. Просечната апсолутна биорасположливост изнесува 66 до 70%.



Максималните плазматски концентрации од 48 до 150 nmol/l (13 до 47 ng/ml) се постигнуваат 8 часа после примената на дозата од 50 mg.

После повторувана (перорална или интравенска) примена на 150 mg Ладомил на ден, динамична рамнотежа од 320 до 1270 nmol/l (100 до 400 ng/ml) се постигнува во текот на втората недела од лекувањето, без разлика дали била применувана како поединечна дневна доза или поделена во три дози.

Концентрациите на мапротилинот се линеарно пропорционални со дозата, иако значително се разликуваат од човек до човек.

Соодносот на мапротилинот во крвта и плазмата изнесува 1,7. Просечниот волумен на дистрибуција изнесува 23 до 27 l/kg. 88 до 90 % од мапротилинот е врзан за плазматските протеини, без разлика на возраста или болеста на пациентот. Концентрацијата во ликвор изнесува 2 до 13% од серумски концентрации на мапротилинот.

Најголема количина од мапротилинот се метаболизира, и само 2 до 4% од дозата се елиминира преку мокрачата непроменет. Главниот метаболит е фармаколошки активниот десметил дериват. Хидроксиланите и/или метоксилираните метаболити кои се излачуваат конјугирани преку бубрегот се помалку важни.

Просечниот полуживот на елиминација на мапротилинот од крвта изнесува од 43 до 45 часа. Просечниот системски клиренс се движи од 510 до 570 ml/min.

Во текот на 21 ден во мокрачата се елиминира отприлика две третини од поединечната доза, најголем дел во облик на слободни и конјугирани метаболити, а во столицата отприлика третина.

Фармакокинетика кај постарите пациенти

Кај постарите пациенти (постари од 60 години) плазматските концентрации се повисоки отколку кај помладите пациенти после иста доза. Кај овие пациенти полуживотот на елиминација е подолг, и дневната доза би требало да се преполови. Кај пациентите со оштетена бубрежна функција (клиренс на креатининот 24 до 37 ml/min) полуживотот на елиминација не е променет, доколку хепаталната функција е неоштетена. Бубрежното излачување на метаболити е намалено, но тоа се компензира со зголемената елиминација преку жолчката.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Студиите кај животните не покажале штетни дејства на мапротилинот врз фетусот. Следењето на животните во текот на година дена со примена на големи дози на мапротилин не е докажана канцерогеност. Исто така не е докажана ни мутагеност кај потомците на глупците на кои им е давано и до 60 пати поголеми дози од оние кои се применуваат кај луѓето.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на експииенси

ЛАДИОМИЛ, таблети:

- лактоза хидрат;
- пченкарен скроб;
- калциум фосфат;
- силициум диоксид;

- колоиден безводен силициум диоксид;
- желатин;
- талк;
- магнезиум стеарат;
- хипромелоза;
- полисорбат;
- титаниум диоксид (E171);
- железо оксид-жолт (E172);
- железо оксид-црвен (E172).

6.2 Инкомпатибилности

Не е позната.

6.3 Рок на траење

Пет (5) години од датумот на производство.

Лекот не смее да се употребува по истекот на рокот на траење означен на пакувањето.

6.4 Начин на чување

Лекот се чува на температура од 25° C.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Пакување

ЛАДИОМИЛ, 25 mg филм обложени таблети:

Големина на пакување: 30 (3 x 10) филм-обложени таблети во блистер

ЛАДИОМИЛ, 50 mg филм обложени таблети:

Големина на пакување: 30 (3 x 10) филм-обложени таблети во блистер

6.6 Посебни мерки на претпазливост при чувањето на лекот кој треба да се уништи после примената

Лекот не треба да се фрла во канализација, ниту во отпад. Прашајте го фармацевтот како да ги отстраните лековите кои не Ви се потребни. Овие мерки помагаат за зачувување на животната средина. Неупотребените лекови се уништуваат во склад со важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

ПЛИВА Хрватска д.о.о.

Прилаз баруна Филиповиќа 25

10 000 Загреб, Хрватска

Место на производство: NOVARTIS Pharma AG, Базел Швајцарија

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ



LADIOMIL, 25 mg филм обложена таблета
LADIOMIL, 50 mg филм обложена таблета

9.0 **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

LADIOMIL, 25 mg филм обложена таблета

LADIOMIL, 50 mg филм обложена таблета

10.0 **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

