

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА КЪМ РУ 3504-5, 17-11-08

Одобрено: 22/16.09.08

1. Търговско име на лекарствения продукт

LUDIOMIL® 10 mg film-coated tablets / ЛУДИОМИЛ® 10 mg филмирани таблетки

LUDIOMIL® 25 mg film-coated tablets / ЛУДИОМИЛ® 25 mg филмирани таблетки

2. Количествен и качествен състав

Лекарственото вещество е мапротилин хидрохлорид (maprotiline hydrochloride).

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg или 25 mg мапротилин хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки от 10 mg.

Филмирани таблетки от 25 mg.

4. Клинични данни**4.1. Показания****Депресия**

Лечение на депресивен епизод – лек, умерено тежък и тежък, с и без психотични симптоми, рекурентно депресивно разстройство.

Други депресивни разстройства, характеризиращи се с тревожност, дисфория или раздразнителност; кратък депресивен епизод (особено при пациенти в напреднала възраст); депресивен епизод с психотични и соматични симптоми, смесено тревожно-депресивно разстройство**4.2. Дозировка и начин на употреба**

По време на лечението с LUDIOMIL® пациентът трябва да бъде под медицинско наблюдение.

Препоръчителния дозов интервал е между 75 mg и 150 mg на ден. В зависимост от тежестта на симптомите, отговорът и поносимостта на пациента към лечението, първоначалната дневна доза може да бъде 25 mg (от един до три пъти на ден) или 75 mg (един път на ден), след което постепенно се увеличава до достигане на ефективната доза. Не се препоръчват дневни дози над 150 mg. Дозовият режим трябва да се определя индивидуално и да се адаптира според състоянието на пациента и ефекта от провежданото лечение, напр. като се увеличава вечерната доза и се намалява дневната или, обратно, като се назначи само един прием дневно.

Целта е, да се постигне терапевтичен ефект с използване на най-ниските възможни дози, особено при пациенти в напреднала възраст с неустойчива автономна нервна система, тъй като при тези пациенти, по принцип, е по-вероятно да настъпят нежелани лекарствени реакции.

Таблетки LUDIOMIL® трябва да се поглъщат цели с достатъчно течност.

Пациенти в напреднала възраст (над 60 години): Като цяло се препоръчват по-ниски дозировки. Започва се с 10 mg, 3 пъти дневно или 25 mg еднократно дневно. При необходимост дневната доза може постепенно да се повишава с малки количества до 25 mg, 3 пъти дневно.

или 75 mg еднократно дневно, според ефективността и поносимостта (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции и раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

Деца и подрастващи (под 18 години): Безопасността и ефективността на LUDIOMIL® при деца и подрастващи не е установена. Поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

Прекратяване на терапията: Внезапното отнемане или внезапното намаляване на дозата трябва да се избягва поради възможността от възникване на нежелани лекарствени реакции (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към мапротилин или някое от помощните вещества или кръстосана чувствителност към трициклически антидепресанти.

Конвулсивни нарушения или понижен гърчов праг (напр. мозъчно увреждане с различна етиология, алкохолизъм).

Остър стадий на миокарден инфаркт и нарушения в сърдечната проводимост.

Тежко чернодробно или бъбречно нарушение.

Закритоъгълна глаукома или задържане на урината (например, поради заболяване на простатата).

Едновременно лечение с MAO-инхибитори (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Остро отравяне с алкохол, хипнотици или психотропни лекарствени продукти (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Антиаритмични лекарства

Антиаритмичните лекарства са мощни инхибитори на CYP2D6, например хинидин и пропafenон, и не трябва да се използват в комбинация с LUDIOMIL®. Антихолинергичните ефекти на хинидин може да предизвикат дозозависим синергизъм с LUDIOMIL® (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания при които LUDIOMIL® се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва



повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

В проучване с LUDIOMIL® за профилактика на униполарни депресивни разстройства е наблюдавано увеличение в суицидните наклонности при групата пациенти, приемали лекарството. LUDIOMIL® е съпоставим с другите антидепресанти по отношение на връзката с фатално предозиране. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно през всички етапи от лечението.

Всички пациенти лекувани с LUDIOMIL®, за която и да е индикация трябва да се наблюдават внимателно за клинично влошаване, суицидалитет и други психични симптоми (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции), особено в началната фаза на терапията или по време на промените на дозата.

Трябва да се има предвид адаптирането на терапевтичния режим, включително възможността за прекратяване на лечението при тези пациенти, при които промените са тежки, с внезапно начало или не са част от първоначалните симптоми на пациента (виж още Прекратяване на терапията в раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Семействата и хората, грижещи се и за пациенти, лекувани с антидепресанти за психиатрични и непсихиатрични заболявания, трябва да бъдат предупредени за нуждата от мониториране на пациентите за появата на други психични симптоми (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции), както и за появата на суицидалитет и да информират незабавно здравните служители.

LUDIOMIL® трябва да се предписва в най-малкото количество, осигуряващо овладяване на заболяването, за да се избегне риска от предозиране.

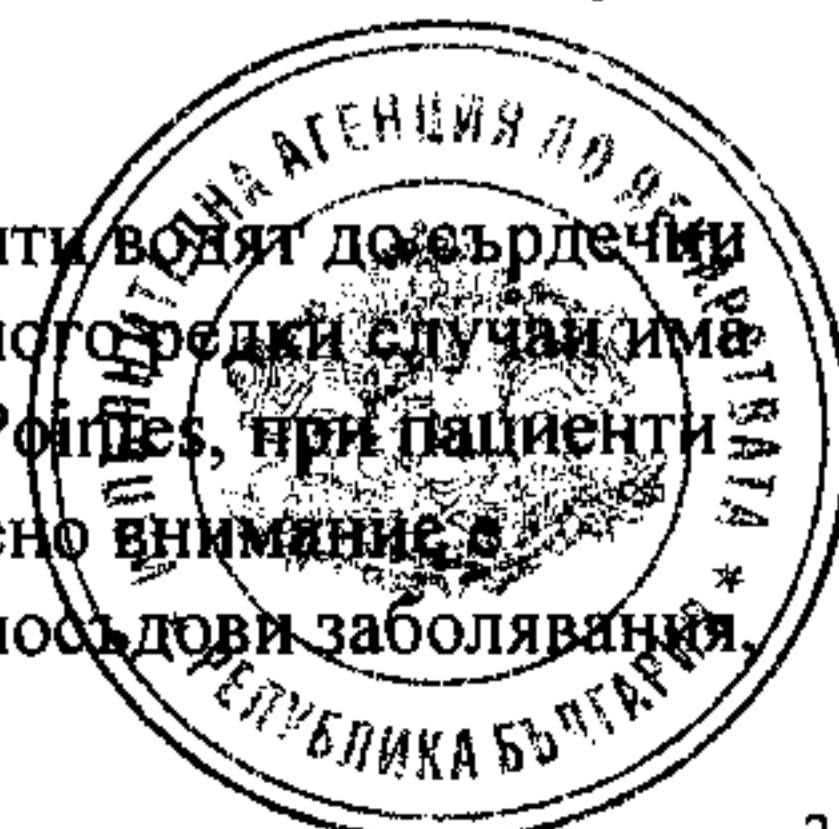
Гърчове

Съществуват изолирани съобщения за гърчове при пациенти без анамнестични данни за гърчове, които са лекувани с терапевтични дози LUDIOMIL®. В някои от случаите са налице и допълнителни фактори, като едновременно приложение на лекарства, за които е известно че намаляват гърчовия праг. Рискът от поява на гърчове може да се повиши, когато едновременно се прилагат антипсихотици (напр., фенотиазини, рисперидон) (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия), когато съпътстващото приложение на бензодиазепини е прекъснато внезапно, или когато бързо е повишена препоръчителната дозировка на LUDIOMIL®. Когато не може да се установи причинно-следствена връзка, рискът от гърчове може да се намали чрез: използване на ниски начални дози; поддържане на началната доза за период от 2 седмици и след това постепенно повишаване с малки количества; запазване на поддържащата доза на минималното ефективно ниво; внимателна приспособяване или избягване на едновременното приложение на лекарства, които намаляват гърчовия праг (напр. фенотиазини, рисперидон) или бързо повишаване на дозата на бензодиазепини.

Съпътстващата електроконвулсивна терапия трябва да се провежда под внимателен контрол.

Сърдечносъдови нарушения

Съществуват данни, че трицикличните и тетрацикличните антидепресанти водят до сърдечни аритмии, синусова тахикардия и удължаване на проводното време. В много редки случаи има информация за камерна тахикардия, камерна фибрилация и Torsade de Pointes, при пациенти лекувани с LUDIOMIL®; някои от тези случаи са били фатални. Повишено внимание е необходимо при пациенти в напреднала възраст и пациенти със сърдечносъдови заболявания.



включително анамнеза за миокарден инфаркт, аритмии и/или исхемична болест на сърцето. При тези пациенти е показано проследяване на сърдечната функция, включително ЕКГ, особено при продължително лечение. Периодично мониториране на кръвното налягане е необходимо при пациенти, предразположени към ортостатична хипотония.

Други психиатрични ефекти

В редки случаи е наблюдавано активиране на психози при пациенти с шизофрения, приемащи антидепресанти и затова е необходимо да се отчита риска при приложение на LUDIOMIL®. Има съобщения и за състояния на хипомания и мания при пациенти с биполярни афективни разстройства при лечение с трициклични антидепресанти по време на депресивен епизод. В тези случаи може да се наложи редуциране на дозировката на LUDIOMIL® или дори спирането му и приложението на антипсихотично лекарство средство. Съпътстващото лечение с антипсихотици (напр., фенотиазини, рисперидон) може да предизвика увеличение на плазмените нива на maprotiline, понижен гърчов праг и гърчове (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). Комбинацията с CYP2D6 инхибитора thioridazine може да предизвика тежка сърдечна аритмия. Ето защо е необходимо регулиране на дозата.

При пациенти с предиспозиция и пациенти в напреднала възраст трицикличните антидепресанти може да провокират фармакогенни (делириозни) психози, особено през нощта; те отзвучават без лечение в рамките на няколко дни след преустановяване на лечението.

Хипогликемия

Трябва да се има предвид възможността от хипогликемия при пациенти, приемащи LUDIOMIL® едновременно с перорални сулфонилурейни лекарства или инсулин. Болните от диабет трябва внимателно да следят нивото на глюкоза в кръвта, когато започват или прекратяват лечение с LUDIOMIL® (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Бял кръвен ред

Независимо, че съществуват само изолирани съобщения за промени в белия кръвен ред, необходимо е периодично да се проследява диференциална кръвна картина и мониториране за симптоми, като втрисане и възпаление на гърлото, особено през първите няколко месеца от лечението. Това се препоръчва и при продължително лечение.

Анестезия

Преди обща или локална анестезия, анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът е приемал LUDIOMIL®. Продължаването на лечението е по-безопасно от рискът от усложнения поради спиране на терапията преди операция.

Популации със специфично лечение. Продължително лечение

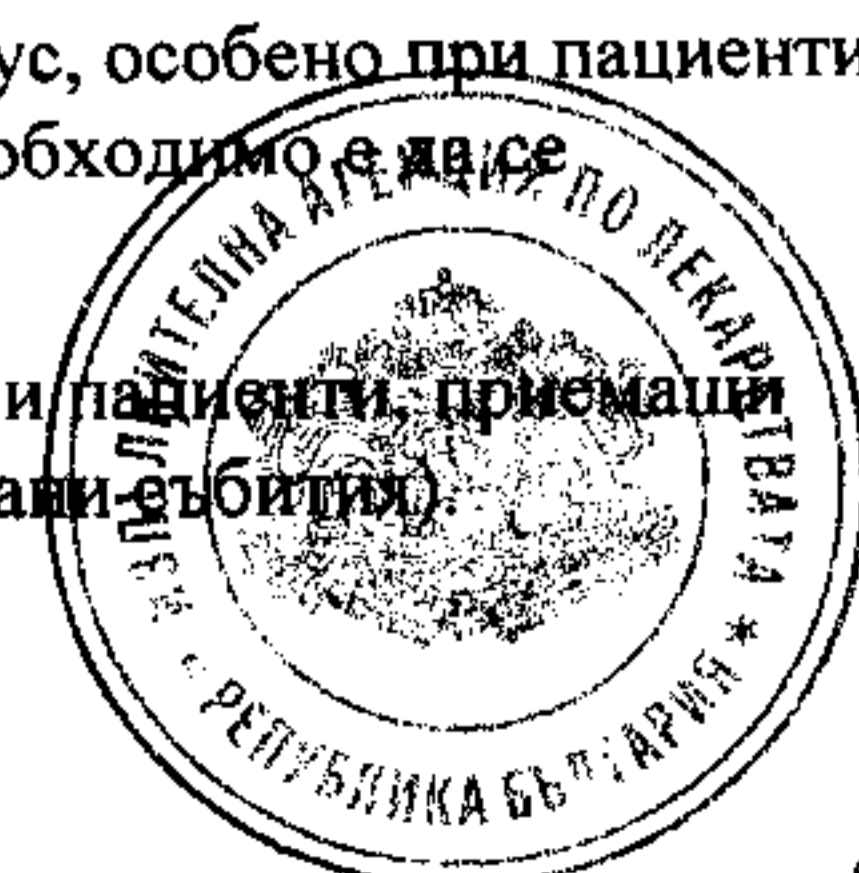
По време на продължително лечение трябва да се мониторира чернодробната и бъбречната функция.

Повишено внимание е необходимо при пациенти с анамнеза за повишено вътреочно налягане, хронична тежка обстипация или анамнеза за задържане на урината, особено при наличие на простатна хипертрофия.

Рязкото преустановяване на приема на лекарството или намаляване на дозировката трябва да се избягва, поради вероятност за поява на нежелани ефекти (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Трицикличните антидепресанти могат да провокират паралитичен илеус, особено при пациенти в напреднала възраст и при хоспитализирани болни. Следователно, необходимо е да се предприемат адекватни мерки при настъпване на обстипация.

Повишено внимание е необходимо при пациенти с хипертиреоидизъм и пациенти, приемащи тиреоидни хормони (вероятно повишение на сърдечносъдовите нежелани ефекти).



Съобщава се за повишена честота на зъбния кариес при пациенти, подложени на дълготрайно лечение с антидепресанти и затова при продължително лечение се препоръчват редовни стоматологични прегледи.

При пациенти с контактни лещи може да се увреди корнеалния епител в резултат на намалената секреция на слъзните жлези и натрупването на мукоидни секрети, дължащи се на антихолинергичните свойства на трицикличните антидепресанти.

Прекратяване на терапията

Трябва да се избягва внезапното спиране или внезапното намаляване на дозата, поради възможността от възникване на нежелани лекарствени реакции. Ако решението за прекратяване на терапията е взето, приема на лекарството трябва да се намали постепенно, колкото може по-бързо, но имайки предвид, че внезапното отнемане може несъмнено да предизвика нежелани лекарствени реакции (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции, за описание на рисковете от прекратяване на лечението с LUDIOMIL®).

Лактоза

LUDIOMIL® филмирани таблетки съдържат лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 . Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение на CYP2D6 инхибитори може да доведе до повишаване концентрацията на mirtazapine до приблизително 3,5 пъти при пациенти с бърз метаболитен фенотип на debrisoquine, превръщайки ги в бавно метаболизиращ фенотип (виж раздел Фармакокинетични свойства).

MAO-инхибитори

Моноаминоксидазните (MAO) инхибитори, които са мощни CYP2D6 инхибитори *in vivo* като, например, moclobemide, и са противопоказани за едновременна употреба с LUDIOMIL® (виж раздел 4.3 Противопоказания). LUDIOMIL® не трябва да се прилага в продължителност на поне 14 дни след прекратяване на терапията с MAO-инхибитори, за да се избегне риска от тежки взаимодействия, като хиперпирексия, тремор, генерализирани тонични гърчове, делириум и възможна смърт. Същото се отнася за приложение на MAO-инхибитори след предварително лечение с LUDIOMIL®.

Антиаритмични лекарства

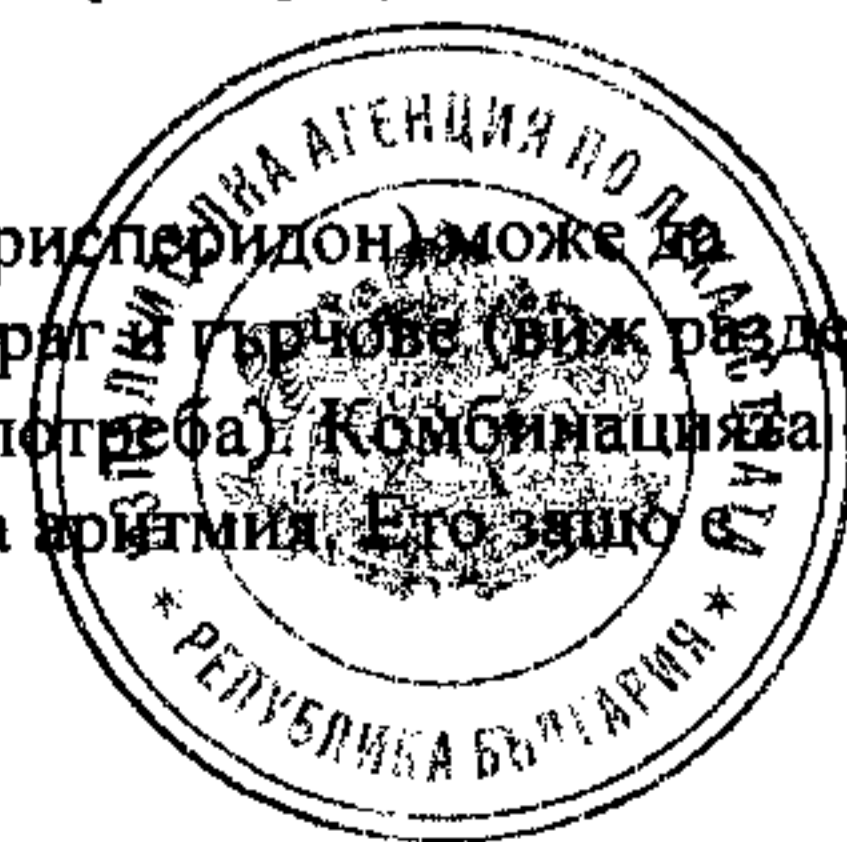
Антиаритмичните лекарства, които са мощни инхибитори на CYP2D6, като хинидин и пропafenон, и не трябва да се използват в комбинация с LUDIOMIL®. Антихолинергичните ефекти на хинидина може да причинят дозозависим синергизъм с LUDIOMIL® (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Антидиабетни лекарства

Едновременното приложение на перорални сулфанилурейни продукти или инсулин може да потенцира хипогликемичното действие на антидиабетните лекарства. Диабетиците трябва редовно да следят кръвната захар при започване или преустановяване на лечение с LUDIOMIL® (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Антипсихотици

Едновременното приложение с антипсихотици (напр. фенотиазини, рисперидон) може да доведе до повишени плазмени нива на mirtazapine, намален гърчов праг и гърчове (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Комбинацията с CYP2D6 инхибитора тиоридазин може да провокира тежка сърдечна аритмия. Ето защо необходимо адаптиране на дозата.



Антикоагуланти

Някои трициклични антидепресанти може да потенцират антикоагулантния ефект на кумарина, вероятно чрез инхибиране на неговия метаболизъм или чрез намаляване на мотилитета на червата. Няма доказателства за способността на LUDIOMIL[®] да инхибира метаболизма на антикоагулантите като warfarine (активен S-енантиомер метаболизиран от CYP2D6), но е необходимо внимателно проследяване на плазмения протромбин за този вид лекарства.

Антихолинергични лекарства

LUDIOMIL[®] може да потенцира ефекта на антихолинергичните лекарства (напр. фенотиазини, антипаркинсонови лекарства, атропин, биперидин, антихистамини) върху зениците, ЦНС, червата и пикочния мехур.

Антихипертензивни лекарства

Едновременната употреба с бета-блокери, които са инхибитори на CYP2D6, като пропранолол, могат да предизвикат повишение на плазмените концентрации на maprotiline. В подобни случаи трябва да се мониторира плазмените нива и се препоръчва адаптиране на дозировката.

LUDIOMIL[®] може да намали или да елиминира напълно антихипертензивните ефекти на адренолитиците, като гванетидин, бетанидин, резерпин, клонидин и алфа-метилдопа. При необходимост от едновременно антихипертензивно лечение, следва да се приемат друг вид антихипертензивни лекарства (напр. диуретици, вазодилататори или бета-блокери, които не подлежат на изразена биотрансформация). Внезапното преустановяване на LUDIOMIL[®] може да доведе до тежка хипотония.

Симпатикомиметици

LUDIOMIL[®] може да потенцира сърдечносъдовите ефекти на симпатикомиметиците, като адреналин, норадреналин, изопреналин, ефедрин и фенилефрин, както и капки за нос и локални анестетици (напр. тези използвани в стоматологията). Необходимо е стриктно мониториране (кръвно налягане, пулс) и внимателно адаптиране на дозировката при подобни случаи.

Лекарства, потискащи централната нервна система

Пациентите, приемащи LUDIOMIL[®], трябва да бъдат предупредени за възможен променен отговор към алкохол, барбитурати и други лекарства, потискащи ЦНС.

Бензодиазепини

Едновременното приложение с бензодиазепини може да повиши седацията.

Метилфенидат

Метилфенидат може да увеличи плазмените концентрации на трицикличните антидепресанти и да усилва техните ефекти. Ето защо е необходимо адаптиране на дозата.

Селективни инхибитори на рептейка на серотонин (SSRIs)

SSRIs, които са инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин, флувоксамин (който също инхибира CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 и CYP1A2), пароксетин, сертралин или циталопрам, които може да повишат плазмените концентрации на мапротилин със съответните нежелани ефекти. Поради продължителния плазмен полуживот на флуоксетин и флувоксамин, този ефект може да бъде по-продължителен. Ето защо е възможно да се наложи адаптиране на дозата.

H₂-рецепторни антагонисти

Независимо, че не съществуват данни за LUDIOMIL[®], едновременния прием с циметидин, който е антагонист на хистамин₂ (H₂)-рецепторите (инхибира също няколко R450 ензими, включително CYP2D6 и CYP3A4) предизвиква инхибиране метаболизма на трицикличните антидепресанти, което води до повишение на плазмените им концентрации и увеличаване на нежеланите лекарствени реакции (сухота в устата, нарушения в зрението). Следователно при



едновременно приложение с циметидин може да се наложи редуциране дозировката на LUDIOMIL®.

Влияние на индукторите на цитохром P450 върху метаболизма на мапротилин

Мапротилин се метаболизира главно от CYP2D6 и до известна степен от CYP1A2. Не е установено дали CYP2D6 може да бъде индуциран, но едновременното приложение с вещества, познати като индуктори на CYP1A2, може да увеличи образуването на дезметилмапротилин. Не се очаква общия фармакодинамичен ефект да намалее, тъй като този метаболит е активен. Индукцията на ензимите, обаче, трябва да бъде установена при дезактивирането на мапротилин и дезметилмапротилин (напр. P450, ензимите от фаза II), което може да ускори клирънса на активните метаболити и да намали ефекта на LUDIOMIL®. Ето защо е възможно да се наложи адаптиране дозата на LUDIOMIL®, когато се прилага едновременно с вещества, които индуцират чернодробните цитохром-P450 изоензими, особено тези, които участват в метаболизма на трицикличните антидепресанти, като CYP3A4, CYP2C19 и/или CYP1A2 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Опитите при животни не показват тератогенни и мутагенни ефекти и няма данни за нарушения във фертилитета или увреждане на плода. Независимо от това, безопасността от приложението на лекарството по време на бременност не е установена. Съществуват изолирани случаи за вероятна връзка между LUDIOMIL® и нежелани реакции върху плода при хора. LUDIOMIL® не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато потенциалните ползи за майката оправдават възможните рискове за плода.

Приложението на LUDIOMIL® трябва да се преустанови най-малко 7 седмици преди термина за раждане, в случай, че състоянието на пациентката позволява, за да се предотвратят вероятни симптоми у новороденото, като диспнея, летаргия, раздразнителност, тахикардия, хипотония, гърчове, треперене и хипотермия.

Кърмене

Мапротилин преминава в кърмата. След перорално приложение на 150 mg дневно за 5 дни, концентрацията в кърмата надвишава концентрацията в кръвта с фактор от 1,3 - 1,5. Независимо, че няма данни за нежелани реакции върху новороденото, майките приемащи LUDIOMIL®, не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, приемащи LUDIOMIL® трябва да бъдат предупредени, че може да изпитат нежелани реакции като замъгляване на зрението, замаяност, сънливост и други симптоми от страна на ЦНС (вж. раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции) и в тези случаи те не трябва да шофират, да работят с машини или да извършват други потенциално опасни дейности.

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че алкохолът или други лекарства може да потенцират тези ефекти (вж. раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции обикновено са леки и преходни и отзвучават в хода на лечението или след намаляване на дозировката. Те не винаги корелират с плазмените нива на медикамента или с дозата му. Често е трудно да се разграничат някои от нежеланите реакции от симптомите на депресия - напр. умора, нарушения в съня, възбуда, тревожност, обстипация или сухота в устата.



При настъпване на тежки неврологични или психиатрични нежелани реакции, лечението с LUDIOMIL® трябва да се преустанови.

Пациентите в напреднала възраст са особено чувствителни към антихолинергичните, неврологичните, психичните и сърдечносъдовите симптоми. Способността им да метаболизира и елиминират веществата може да е редуцирана и това да доведе до риск от повишаване на плазмените нива при терапевтични дози (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на употреба и раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции при приложение на LUDIOMIL® или трициклически антидепресанти.

Нежеланите реакции са групирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите, използвайки следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); включително изолирани случаи.

Инфекции и септицемия

Много редки: зъбен кариес.

Заболявания на кръв и лимфна система

Много редки: левкопения, агранулоцитоза, еозинофилия, тромбоцитопения.

Ендокринни нарушения

Много редки: нарушена секреция на антидиуретичен хормон.

Метаболизъм и смущения в храненето

Чести: повишен апетит.

Психиатрични нарушения

Чести: безпокойство, тревожност, възбуда, хипомания, мания, нарушения в либидото, агресия, нарушения на съня, безсъние кошмари, депресия.

Редки: делириум, обърканост, халюцинации (особено при пациенти в напреднала възраст), неспокойствие.

Много редки: активиране на психотичните симптоми, деперсонализация.

С неизвестна честота: суицидна идеация и суицидно поведение¹

Нарушения в нервната система

Много чести: сънливост, замаяност, главоболие, миоклонус.

Чести: седация, паметови нарушения, нарушена концентрация, парестезии, нарушения на артикулацията.

Редки: гърчове, атаксия, акатизия.

Много редки: дискинезия, анормална координация, синкоп, дисгеузия.

Очни нарушения

Чести: замъглено зрение, нарушения в акомодацията.

Заболяване на ухото и лабиринта

Много редки: тинитус.

Сърдечни нарушения

Чести: синусова тахикардия, палпитации.

Редки: аритмии.



Много редки: проводни нарушения (напр. разширяване на QRS комплекса, бедрен блок, PQ промени), удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерна фибрилация, torsade de pointes.

Съдови нарушения

Чести: горещи вълни, ортостатична хипотония.

Много редки: пурпура.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Много чести: алергичен алвеолит (с или без еозинофилия), бронхоспазъм, назална конгестия.

Гастро-интестинални нарушения

Много чести: сухота в устата.

Чести: гадене, повръщане, коремни нарушения, констипация.

Редки: диария.

Много редки: стоматит.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: хепатит (с или без жълтеница).

Нарушения на кожа и подкожна тъкан

Чести: алергичен дерматит (обрив, уртикария), реакции на фоточувствителност, хиперхидратация.

Много редки: пруритус, кожен васкулит, алоpecia, erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза.

Скелетно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения

Чести: мускулна слабост.

Нарушения в отделителната система

Чести: нарушения при уриниране.

Нарушения на половата система и гърдите

Чести: нарушения в ерекцията.

Много редки: хипертрофия на гърдите, галакторея.

Общи нарушения и състояния в мястото на приложение

Много чести: умора.

Чести: пирексия

Много редки: оток (локален или общ)

Отклонения в изследванията

Чести: увеличение на теглото, аномалии в електрокардиограмата (напр. промени в ST и T вълната).

Редки: повишено кръвно налягане, аномалии в теста за чернодробна функция

Много редки: аномалии в електроенцефалограмата

Травма, отравяне и усложнения при някои процедури

Много редки: падания

Симптоми при рязко преустановяване на терапията



Въпреки че не показват зависимост, следващите симптоми се наблюдават понякога след рязко спиране или намаляване на дозировката: гадене, повръщане, болка в корема, диария, безсъние, главоболие, безпокойство, възбуда, влошаване на депресията или рецидиви на депресивното настроение (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба)

¹Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са докладвани по време на лечение с maprotiline или скоро след спиране на лечението (виж раздел 4.4)

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Признаците и симптомите на предозиране с LUDIOMIL[®] са подобни на тези, съобщавани при трицикличните антидепресанти. Сърдечните и неврологичните нарушения са основните усложнения. При деца случайното поглъщане на каквото и да е количество трябва да се счита за сериозно и възможно фатално усложнение.

Симптомите обикновено се появяват в рамките на 4 часа след приемане и достигат максимална изява на 24-тия час. Поради забавената резорбция (антихолинергично действие), дългия плазмен полуживот и ентерохепаталния цикъл, съществува риск за пациентите в продължение на 4 до 6 дни.

Възможно е да възникнат следните признаци и симптоми.

Централна нервна система: сънливост, ступор, кома, атаксия, безпокойство, възбуда, хиперрефлексия, мускулна ригидност и хорео-атетозни движения, гърчове.

Сърдечносъдова система: хипотония, тахикардия, аритмия, проводни нарушения, шок, сърдечна недостатъчност; камерна тахикардия, камерна фибрилация, Torsade de Pointes, сърдечен арест, някои от които може да са фатални.

В допълнение, може да се наблюдават респираторна депресия, цианоза, повръщане, втрисане, мидриаза, изпотяване и олигурия или анурия.

Лечение

Не съществува специфичен антидот и лечението е главно симптоматично и поддържащо.

Пациентите, особено децата, за които съществуват съмнения за приета по-висока доза, трябва да се хоспитализират и да се наблюдават през следващите 72 часа.

В случай, че пациентът е в съзнание, стомашното съдържимо трябва да се евакуира чрез лаваж или като се предизвика повръщане. В случай, че пациентът не е в съзнание, трябва да се интубира преди лаважа, за да се осигури дихателен път и не трябва да се предизвиква повръщане. Тези мерки се препоръчват до 12 часа след предозирането или дори след това, защото антихолинергичното действие на лекарството може да забави изпразването на стомаха. Приложението на активен въглен може да спомогне за намаляване на резорбцията на лекарството.

Симптоматичното лечение се базира на съвременните методи на интензивно лечение с непрекъснато мониториране на сърдечната функция, кръвногазов анализ и електролити и вероятната необходимост от спешни мерки, като антиконвулсивна терапия, изкуствено дишане и реанимация. Съществуват данни, че физостигмин предизвика тежка брадикардия, асистолия и гърчове и затова неговата употреба не се препоръчва в случаи на предозиране на LUDIOMIL[®]. Хемодиализата или перитонеалната диализа са неефективни поради ниската плазмена концентрация на maprotilin.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антидепресанти (АТС код: N06A A21)

LUDIOMIL® е тетрацикличен антидепресант, неселективен инхибитор на реџптейка на моноамини с основни терапевтични ефекти, в по-голямата си част еднакви, с тези на трицикличните антидепресанти. Той проявява добре балансиран спектър на действие, подобряване на настроението, овладяване на възбудата, тревожността и психомоторното забавяне. При депресивен епизод със соматични симптоми, той може да има благоприятно влияние върху соматичните симптоми.

Мапротилин се различава структурно и фармакологично от трицикличните антидепресанти. Той има силен и селективен инхибиторен ефект върху реџптейка на норадреналин в пресинаптичните неврони на кортикалните структури на централната нервна система, но инхибиторното му действие върху реџптейка на серотонин е незначително. Мапротилин показва слаб до умерен афинитет към централните алфа-1-адренорецептори, значителна инхибиторна активност към хистаминовите H₁-рецептори и средно изразен антихолинергичен ефект.

При продължително лечение се предполага, че в механизма на действие участват и промените във функционалния отговор на невроендокринната система (растежен хормон, мелатонин, ендорфини) и/или невротрансмитерите (норадреналин, серотонин, ГАВА)

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно перорално приложение на филмираните таблетки, мапротилин хидрохлорид се резорбира бавно, но изцяло. Средната абсолютна бионаличност е 66 до 70%. Пикова плазмена концентрация от 48 до 150 pmol/L (13 до 47 ng/ml) се достига 8 часа след перорален прием на 50 mg.

След повтарящи се перорални дози или интравенозно приложение на 150 mg LUDIOMIL® дневно се достига стабилно състояние в плазмата от 320 до 1270 pmol/L (100 до 400 ng/ml) през втората седмица от лечението, в зависимост от това, дали количеството се прилага еднократно или в три отделни приема. "Steady state" нивата на мапротилин са в линейна зависимост от дозировката, независимо че концентрациите при отделните пациенти се различават значително.

Разпределение

Коефициентът на разпределение на мапротилин между кръвта и плазмата е 1.7. Установеният среден обем на разпределение е 23 до 27 L/kg. Мапротилин е свързан в 88 до 90% с плазмените протеини, независимо от възрастта на пациента или заболяването. Концентрациите в ликвора са 2 до 13% от серумните концентрации.

Биотрансформация

Мапротилин се елиминира главно след метаболизиране; само 2 до 4% от дозировката се излъчва непроменена в урината.

Основният път на метаболизма е формирането на активния метаболит дезметилмапротилин. Главното елиминиране на мапротилин и дезметилмапротилин е чрез хидроксилиране и по-нататъшно конюгиране на метаболитите и екскреция чрез урината. Хидроксилираните метаболити, като изомерни феноли, 2- и 3-хидроксимапротилин и 2,3-дихидродиол, представляват 4 до 8% от дозата, екскретирана с урината. По-голямата част от елиминираните продукти са глюкуронови конюгати на основните метаболити (75%). Деметилирането на мапротилин се катализира главно от CYP2D6 с помощта на CYP1A2.

Елиминиране

Мапротилин се елиминира от кръвта със среден краен полуживот от 43 до 45 часа. Средният системен клирънс варира между 510 и 570 mL/мин.



За 21 дни около две трети от дозировката се излъчва с урината, главно като свободни и свързани метаболити и около една трета с фецеса.

Особености при някои контингенти от пациентите

При пациенти в напреднала и старческа възраст (над 60 години), steady state концентрациите са по-високи от тези при по-младите пациенти при едни и същи дозировки. Предполагаемият елиминационен полуживот е по-дълъг и дневната доза трябва да се намали наполовина (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на употреба и раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции). При бъбречно заболяване (креатининов клирънс 24 до 37 mL/min) крайният полуживот и бъбречната екскреция на мапротилин са силно нарушени, докато чернодробната функция е все още нормална. Бъбречната екскреция на метаболитите е намалена, но това се компенсира с увеличено елиминиране през жлъчката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

безводен силикагел, калциев фосфат, лактозен монохидрат, магнезиев стеарат, стеаринова киселина, хидроксипропилметилцелулоза, жълт железен оксид (E172), полисорбат 80, титаниев диоксид (E171), талк, царевично нишесте и червен железен оксид (E172) (само в таблетките от 25 mg).

Филмираните таблетки от 10 mg не съдържат red iron oxide (E 172).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания.

LUDIOMIL[®] трябва да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Данни за опаковката

PVC/PVDC блистери в картонена кутия.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ:

Ludiomil 10 mg x 50 – 20020386

Ludiomil 25 mg x 30 – 20020387

9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението): 20.05.2002 г.

10. Дата на частична актуализация на текста: март 2008

