

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ladiomil 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 25 mg maprotilinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 30,00 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ladiomil 25 mg filmom obložena tableta je narančasto-smeđa, okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom PLIVA na jednoj strani, promjera 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ladiomil je namijenjen liječenju velikog depresivnog poremećaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Tijekom liječenja maprotilinom bolesnik treba biti pod liječničkim nadzorom.

Doziranje

Preporučena doza kreće se u rasponu od 75 do 150 mg na dan. Ovisno o težini simptoma, odgovoru i toleranciji bolesnika, može se započeti s dnevnom dozom od 25 mg (jedanput do tri puta na dan), ili 75 mg (jedanput dnevno), a onda se doza postupno titrira do učinkovite doze. Ne preporučuju se dnevne doze iznad 150 mg.

Režim doziranja treba individualno odrediti i prilagoditi stanju i odgovoru bolesnika, npr. povećavanjem večernje doze, a snižavanjem doza koje se daju tijekom dana ili davanjem samo jedne dnevne doze. Cilj je postići terapijski učinak korištenjem najnižih mogućih doza, osobito u bolesnika koji još uvijek rastu ili bolesnika u starijoj dobi s nestabilnim autonomnim živčanim sustavom zbog veće vjerojatnosti pojave nuspojava u tih bolesnika.

Stariji bolesnici (u dobi iznad 60 godina)

Općenito se preporučuju niže doze. Na početku 10 mg 3 puta na dan ili 25 mg jedanput dnevno. Ukoliko je potrebno, dnevna doza se postupno povećava do 25 mg 3 puta dnevno ili 75 mg jedanput dnevno, što ovisi o toleranciji i odgovoru (vidjeti dio 4.8. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost maprotilina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Zbog toga se ne preporučuje primjena u toj dobnoj skupini.

Prekid liječenja

Treba izbjegavati nagli prekid primjene lijeka ili naglo smanjenje doze zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4. i 4.8.).

Način primjene

Kroz usta.

Ladiomil filmom obložene tablete treba progutati cijele s dovoljno tekućine.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na tricikličke antidepresive.

Konvulzivni poremećaji (postojeći ili u anamnezi), akutni infarkt miokarda, poremećaji provodnog sustava srca, glaukom zatvorenog kuta, retencija urina, teška bolest bubrega i jetre i manija.

Istodobno uzimanje ili uzimanje do 14 dana nakon prestanka uzimanja inhibitora monoamino oksidaze.

Akutno trovanje alkoholom, hipnoticima ili psihotropnim lijekovima.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicid / suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (dogadjaji povezani sa suicidom). Taj je rizik prisutan sve dok ne dođe do značajnije remisije. Budući da do poboljšanja simptoma ne mora doći tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili dulje, bolesnike u tom razdoblju treba pažljivo nadzirati. Na osnovi općeg kliničkog iskustva, rizik od suicida može biti povećan u ranim fazama oporavka. Treba biti jednako oprezan kod liječenja bolesnika s teškom depresijom kao i kod liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim bolestima.

Poznato je da je rizik od suicidalnih misli ili pokušaja suicida povećan u bolesnika s događajima povezanim sa suicidom u anamnezi ili u onih sa značajnijim stupnjem suicidalnih misli prije početka terapije, stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom terapije. U meta-analizi placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima zabilježen je veći rizik od suicidalnog ponašanja u bolesnika mlađih od 25 godina koji su uzimali antidepresive u odnosu na one koji su uzimali placebo.

Pažljivi nadzor bolesnika, a posebno onih s povećanim rizikom, potreban je tijekom terapije i to posebno na početku liječenja i tijekom promjene doze. Bolesnike (a isto tako i njegovatelje) potrebno je upozoriti da trebaju pratiti pojavu simptoma kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli, kao i neuobičajenih promjena u ponašanju, te da odmah trebaju zatražiti liječnički savjet ako se ti simptomi pojave.

Konvulzije

Postoje rijetka izvješća o konvulzijama do kojih je došlo u bolesnika koji nisu imali konvulzije u anamnezi, a liječeni su s terapijskim dozama maprotilina. U nekim su slučajevima bili prisutni drugi faktori kao što je istodobna primjena lijekova za koje je poznato da snižavaju prag izbijanja konvulzija. Rizik od konvulzija može biti povećan kada se istodobno daju antipsihotici (npr. fenotiazini, risperidon) (vidjeti dio 4.5.), kod brzog prekida istodobno primjenjivanih benzodiazepina ili pri brzom prekoračenju preporučenog doziranja maprotilina.

Dok se ne utvrdi kauzalni odnos, rizik od nastanka konvulzija može se smanjiti: primjenom malih početnih doza, održavanjem početnog doziranja tijekom 2 tjedna, koje se potom postupno povećava, zadržavajući dozu održavanja na minimalno učinkovitoj razini, oprezno podešavajući ili izbjegavajući istodobnu uporabu s lijekovima koji snižavaju prag konvulzija (npr. fenotiazini, risperidon) ili brzo

smanjenje doze benzodiazepina. Istodobna elektrokonvulzivna terapija provodi se samo pod strogim nadzorom.

Srčani i vaskularni poremećaji

Zabilježeno je da triciklički i tetraciklički antidepresivi uzrokuju srčane aritmije, sinusnu tahikardiju i produžuju vrijeme provođenja. Ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventrikula i *torsade de pointes* vrlo su rijetko zabilježeni u bolesnika koji su liječeni s maprotilinom; neki su od tih slučajeva bili fatalni.

Oprez je indiciran u starijih bolesnika s kardiovaskularnom bolešću, uključujući i one s anamnezom infarkta miokarda, aritmija i/ili ishemijske bolesti srca.

U takvih je bolesnika indicirano praćenje srčane funkcije, uključujući EKG, naročito tijekom dugotrajnog liječenja. U bolesnika sklonih ortostatskoj hipotenziji potrebno je redovito mjeriti krvni tlak.

Drugi psihijatrijski učinci

Aktivacija psihoze povremeno je zabilježena u bolesnika sa shizofrenijom koji su primali tricikličke antidepresive. Stoga se istodobno uzimanje maprotilina i tricikličkih antidepresiva smatra rizikom. Slično tome su hipomanične ili manične epizode zabilježene u bolesnika s bipolarnim poremećajima dok su bili liječeni s nekim tricikličkim antidepresivom tijekom depresivne faze. U takvim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu maprotilina ili ga ukinuti, te primijeniti neki antipsihotik.

Istodobna primjena s antipsihoticima (npr. fenotiazini, risperidon) može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama maprotilina, sniženim pragom konvulzija i konvulzijama (vidjeti dio 4.5.).

Kombinacija s CYP2D6-inhibitorom tioridazinom može izazvati teške srčane aritmije. U predisponiranih i starijih bolesnika triciklički antidepresivi mogu izazvati delirantne psihoze, osobito noću. Te epizode nestaju bez liječenja u roku od nekoliko dana nakon prestanka primjene lijeka.

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena maprotilina i buprenorfina može dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Hipoglikemija

Mogućnost hipoglikemije treba uzeti u obzir u bolesnika koji primaju maprotilin istodobno s derivatima sulfonilureje ili inzulinom. Kada se započne ili prekine liječenje s maprotilinom, dijabetički bolesnici trebaju pažljivo kontrolirati razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5.).

Krvna slika

Iako su promjene leukocita pri primjeni maprotilina zabilježene samo u izoliranim slučajevima, potrebno je periodički kontrolirati krvnu sliku i pratiti simptome kao što su vrućica i upala grla, osobito tijekom prvih nekoliko mjeseci terapije. Kontrole se također preporučuju tijekom dulje terapije.

Anestezijska

Prije opće ili lokalne anestezije anesteziologa treba obavijestiti da bolesnik prima maprotilin. Sigurnije je liječenje nastaviti nego riskirati prekid terapije prije kirurškog zahvata.

Posebne populacije i dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja savjetuje se praćenje funkcije jetre i bubrega.

Oprez se preporučuje u bolesnika koji u anamnezi imaju povećani intraokularni tlak, glaukom zatvorenog kuta, kroničnu tešku opstipaciju ili retenciju mokraće, osobito u prisutnosti hipertrofije prostate. Triciklički antidepresivi mogu potaknuti paralitički ileus, osobito u starijih osoba te u hospitaliziranih bolesnika. Zbog toga je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere nastupi li opstipacija. Oprez se preporučuje u bolesnika s hipertireoidizmom i bolesnika koji uzimaju pripravke hormona štitnjače, jer je moguć porast učestalosti kardiovaskularnih nuspojava. Porast učestalosti zubnog karijesa zabilježen je u bolesnika na dugotrajnoj terapiji antidepresivima. Zbog toga se tijekom dugotrajne terapije bolesnicima savjetuje redovito pregledavanje zuba. Smanjena lakrimacija povezana s antikolinergičkim svojstvima tricikličkih antidepresiva može izazvati oštećenje kornealnog epitela u bolesnika koji nose kontaktne leće.

Prekid liječenja

Treba izbjegavati nagli prekid primjene lijeka ili naglo smanjenje doze zbog mogućih simptoma apstinencije. Ako se donese odluka o prekidu liječenja, dozu treba smanjivati imajući na umu da nagli prekid može biti povezan s pojavom određenih simptoma (vidjeti dio 4.8.).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ladiomil filmom obložene tablete sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena CYP2D6-inhibitora može dovesti do povećanja koncentracije maprotilina. Primjena inhibitora enzima u brzih CYP2D6-metabolizatora može povisiti koncentraciju maprotilina 3,5 puta, pretvarajući bolesnika u spore CYP2D6-metabolizatore (vidjeti dio 5.2.).

MAO-inhibitori

Istodobna primjena inhibitora monoaminoksidaze (MAO) koji su jaki CYP2D6-inhibitori in vivo, kao što je moklobemid, kontraindicirana je s maprotilinom (vidjeti dio 4.3.). Maprotilin se ne smije davati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja s MAO-inhibitorima da bi se izbjegao rizik od teških interakcija kao što su hiperpireksija, tremor, generalizirane kloničke konvulzije, delirij, a potencijalno i smrt. Isto se odnosi na situaciju kada se neki MAO-inhibitor daje nakon prethodnog liječenja maprotilinom.

Antiaritmici

Antiaritmici koji su jaki CYP2D6-inhibitori kao što su kinidin i propafenon, ne smiju se primjenjivati u kombinaciji s maprotilinom. Kinidin ima sinergistički antikolinergički učinak s maprotilinom (vidjeti dio 4.4.).

Antidijabetici

Istodobna uporaba s derivatima sulfonilureje ili inzulinom može pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika. Dijabetički bolesnici trebaju kontrolirati vrijednost glukoze u krvi kada se započine ili prekida liječenje maprotilinom (vidjeti dio 4.4.).

Antipsihotici

Istodobna uporaba s antipsihoticima (npr. fenotiazini, risperidon) može rezultirati povišenim koncentracijama maprotilina u plazmi, sniženim pragom konvulzija i konvulzijama (vidjeti poglavlje 4.4.). Kombinacija s CYP2D6-inhibitorom tioridazinom može izazvati tešku srčanu aritmiju. Zbog toga je potrebno prilagoditi dozu lijeka.

Antikoagulansi

Neki triciklički antidepresivi mogu pojačati antikoagulacijski učinak kumarina, vjerojatno inhibicijom njegova metabolizma ili smanjenjem intestinalnog motiliteta. Nema dokaza da maprotilin može inhibirati metabolizam antikoagulansa kao što je varfarin (aktivni S'-enantiomer kojeg metabolizira CYP2C9), ali se preporučuje redovita kontrola INR-a.

Antikolinergici

Maprotilin može pojačati učinke antikolinergika (npr. fenotiazini, antiparkinsonici, atropin, biperiden, antihistaminici) na zjenice, središnji živčani sustav (SŽS), debelo crijevo i mokraćni mjehur.

Antihipertenzivi

Istodobna primjena beta-blokatora koji su CYP2D6-inhibitori, kao što je propranolol, može uzrokovati porast koncentracija maprotilina u plazmi. U takvim se slučajevima preporučuje pratiti koncentraciju lijeka u plazmi i prilagoditi dozu.

Maprotilin može smanjiti ili blokirati antihipertenzivni učinak blokatora adrenergičkih neurona kao što su gvanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin i alfa-metildopa. Iznenađni prekid primjene maprotilina može također rezultirati teškom hipotenzijom.

Simpatomimetici

Maprotilin može pojačati kardiovaskularni učinak simpatomimetika kao što su adrenalin, noradrenalin, izoprenalin, efedrin i fenilefrin, kao i kapi za nos i lokalnih anestetika (npr. onih koji se primjenjuju u stomatologiji). Zbog toga je potreban detaljan nadzor (krvni tlak, ritam srca) i pažljivo prilagođavanje doze.

Depresori središnjeg živčanog sustava

Bolesnike koji uzimaju maprotilin treba upozoriti na mogućnost pojačanog odgovora na alkohol, barbiturate i druge depresore SŽS-a.

Benzodiazepini

Komedikacija s benzodiazepinima može uzrokovati povećanu sedaciju.

Metilfenidat

Metilfenidat može povećati plazmatske koncentracije tricikličkih antidepresiva i na taj način pojačati njihov učinak. Zbog toga može biti potrebno prilagoditi dozu.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina koji su CYP2D6-inhibitori, kao što su fluoksetin, fluvoksamin (također inhibitor CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 i CYP1A2), paroksetin, sertralin ili citalopram, mogu rezultirati povećanim koncentracijama maprotilina u plazmi s odgovarajućim nuspojavama. Uslijed dugog poluvremena eliminacije fluoksetina i fluvoksamina taj se učinak može produljiti. Zbog toga može biti potrebno prilagoditi dozu.

Antagonisti (H₂)-receptora

Iako nije zabilježeno kod maprotilina, pokazalo se da istodobna primjena antagonista histaminskih (H₂)-receptora, cimetidina (inhibitor nekoliko enzima P450, uključujući CYP2D6 i CYP3A4) inhibira metabolizam nekoliko tricikličkih antidepresiva, što rezultira povišenim plazmatskim koncentracijama potonjih i porastom učestalosti nuspojava (suha usta, poremećen vid). Zbog toga može biti potrebno sniziti dozu maprotilina kada se daje istodobno s cimetidinom.

Učinak induktora citokroma P450 na metabolizam maprotilina

Maprotilin se prvenstveno metabolizira putem CYP2D6, a u manjoj mjeri i preko CYP1A2. Nije utvrđeno da se CYP2D6 može inducirati, ali istodobna primjena tvari za koje se zna da induciraju CYP1A2, može povećati stvaranje dezmetilmaprotilina. Ne očekuje se da sveukupni farmakodinamički učinak bude smanjen jer je taj metabolit aktivan. Međutim, indukcija enzima za koje još nije jasno

sudjeluju li u metabolizmu maprotilina i dezmetilmaprotilina (npr. enzima citokroma P450, enzima faze II) može ubrzati metabolizam lijeka i smanjiti njegovu djelotvornost.

Kada se maprotilin daje istodobno s tvarima koje induciraju jetrene enzime citokroma P450, može biti potrebno prilagoditi dozu maprotilina, osobito kod onih za koje je tipično da su uključeni u metabolizam tricikličkih antidepresiva, kao što su CYP3A4, CYP2C19, i/ili CYP1A2 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, te fenitoin).

Maprotilin je potrebno primjenjivati oprezno kada se primjenjuje s buprenorfinom zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koje je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja u životinja pokazala su da nema teratogenog ili mutagenog učinka, te da nema dokaza oštećene plodnosti ili štetnog djelovanja na fetus. No, nije utvrđeno da je primjena tijekom trudnoće neškodljiva. Zabilježeni su izolirani slučajevi koji navode na zaključak o mogućoj povezanosti maprotilina i štetnih učinaka na plod čovjeka.

Maprotilin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako nije jasno da je korist veća od rizika za fetus.

Maprotilin treba ukinuti najmanje 7 tjedana prije očekivanog datuma porođaja, pod uvjetom da klinički status bolesnika to dozvoljava, kako bi se spriječili mogući simptomi kao što su dispneja, letargija, razdražljivost, tahikardija, hipotonija, konvulzije, nervoza i hipotermija u novorođenčeta.

Dojenje

Maprotilin se izlučuje u majčino mlijeko. Nakon oralne primjene 150 mg na dan tijekom 5 dana, koncentracije u majčinu mlijeku premašuju koncentracije u krvi i to od 1,3 do 1,5 puta. Iako nisu utvrđeni štetni učinci na dijete, majke koje uzimaju maprotilin ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike koji uzimaju maprotilin treba upozoriti da može nastupiti zamućenje vida, omaglica, somnolencija i drugi simptomi uvjetovani SŽS-om (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju bolesnici ne smiju upravljati vozilima, raditi sa strojevima ili se baviti drugim potencijalno opasnim aktivnostima. Bolesnike treba također upozoriti da konzumiranje alkohola ili drugih lijekova može pojačati te učinke (vidjeti dio 4.5.).

4.8. Nuspojave

Nuspojave su obično blage i prolazne, nestaju s nastavkom terapije ili nakon smanjenja doze. Nisu uvijek u korelaciji s plazmatskim razinama lijeka ili s dozom. Često se određene nuspojave teško razlikuju od simptoma depresije, kao što su umor, poremećaji spavanja, agitacija, tjeskoba, opstipacija ili suha usta.

U slučaju teških nuspojava, npr. neurološke ili psihijatrijske prirode, treba prekinuti terapiju maprotilinom.

Stariji su bolesnici osobito osjetljivi na antikolinergičke, neurološke, psihijatrijske ili kardiovaskularne učinke. Metaboliziranje i izlučivanje lijeka u starijih bolesnika može biti usporeno i dovesti do porasta koncentracije lijeka u plazmi (vidjeti dio 4.2. i 5.2.).

Sljedeće su nuspojave zabilježene tijekom primjene maprotilina ili drugih tricikličkih antidepresiva.

Nuspojave su razvrstane po učestalosti pojavljivanja:

Vrlo često >1/10 (>10%); često >1/100 i <1/10 (>1% i <10%); manje često >1/1000 i <1/100 (>0,1% i <1%); rijetko >1/10000 i < 1/1000 (>0,01% i <0,1%); vrlo rijetko <1/10000 (<0,01%) te nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Vrlo rijetko: Zubni karijes

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: Leukopenija, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, depresija koštane srži, purpura

Endokrini poremećaji

Vrlo rijetko: Neprimjerena sekrecija antidiuretskog hormona, hipoglikemija

Rijetko: Poremećaj regulacije glukoze

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Povećani apetit, povećanje tjelesne mase

Psijatrijski poremećaji

Često: Nemir, tjeskoba, agitacija, poremećaj libida, agresivnost, poremećaj spavanja, nesanica, noćne more, pogoršanje depresije

Rijetko: Delirij, zbunjenost, halucinacije (osobito u gerijatrijskih bolesnika), nervoza, hipomanija, manija, psihoze

Vrlo rijetko: Aktivacija psihotičnih simptoma, depersonalizacija

Nepoznato: Suicidalne misli i ponašanje*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Somnolencija, omaglica, tremor, mioklonus

Često: Sedacija, gubitak pamćenja, poremećaj pažnje, parestezije, dizartija, glavobolja, vrtoglavica

Rijetko: Konvulzije, akatizija, ataksija, ekstrapiramidni simptomi

Vrlo rijetko: Diskinezija, abnormalna koordinacija, sinkopa, disgeuzija, periferna neuropatija

Poremećaji oka

Često do vrlo često: Zamućen vid

Rijetko: Poremećaji akomodacije oka

Poremećaji uha i labirinta

Vrlo rijetko: Tinitus

Srčani poremećaji

Često: Sinusna tahikardija, palpitacije, EKG-abnormalnosti (npr. promjene ST i T vala)

Rijetko: Aritmija, sinkopa

Vrlo rijetko: Poremećaj provođenja (npr. proširenje QRS kompleksa, blok grane snopa, PQ promjene), prolongacija QT intervala, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, *torsade de pointes*, infarkt miokarda, kardijalni arrest

Krvožilni poremećaji

Često: Valunzi, ortostatska hipotenzija

Rijetko: Porast arterijskog tlaka

Vrlo rijetko: Cerebrovaskularni incidenti

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: Alergijski alveolitis (s eozinofilijom ili bez nje), bronhospazam, nazalna kongestija

Poremećaj probavnog sustava

Vrlo često: Kserostomija

Često: Mučnina, povraćanje, abdominalni poremećaji, opstipacija

Rijetko: Dijareja, disfagija, paralitički ileus

Vrlo rijetko: Stomatitis, crno obojeni jezik

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Hepatitis (s ikterusom ili bez njega)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Dermatitis, alergijski osip, urtikarija, fotosenzibilnosti, hiperhidroza

Vrlo rijetko: Pruritus, kutani vaskulitis, alopecija, *erythema multiforme*, *Stevens-Johnsonov* sindrom, toksička epidermalna nekroliza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: Mišićna slabost

Rijetko: Nevertebralne koštane frakture

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: Poremećaj mokrenja

Rijetko: Retencija urina

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Eretilna disfunkcija

Vrlo rijetko: Hipertrofija dojke, galaktoreja, oticanje testisa

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Umor

Rijetko: Pireksija

Vrlo rijetko: Edem (lokalni ili generalizirani)

Pretrage

Rijetko: Abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre

Vrlo rijetko: Povišene vrijednosti jetrenih enzima, abnormalan EEG

Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije

Vrlo rijetko: Pad

* Slučajevi suicidalnih misli i ponašanja zabilježeni su tijekom primjene maprotilina ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Simptomi apstinencije

Iako ne ukazuju na ovisnost, sljedeći se simptomi katkada javljaju nakon naglog prekida primjene lijeka ili smanjenja doze: mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi, dijareja, nesanica, glavobolja, nervoza, tjeskoba, pogoršanje depresije ili povrat depresivnog raspoloženja (vidjeti dio 4.4.).

Učinak terapijske skupine

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i više, pokazuju povećani rizik koštanih fraktura u bolesnika koji su uzimali SSRI i TCA. Mehanizam koji uzrokuje rizik je nepoznat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Znakovi i simptomi predoziranja maprotilinom slični su onima koji su zabilježeni kod drugih tricikličkih antidepresiva. Glavne su komplikacije poremećaji srca i SŽS-a. U djece se slučajno gutanje bilo koje količine lijeka treba smatrati teškim i potencijalno fatalnim trovanjem.

Simptomi se općenito pojavljuju unutar 4 sata od ingestije, a maksimalnu težinu postignu unutar 24 sata. Zbog odgođene apsorpcije (antikolinergički učinak), dugog poluvremena eliminacije te enterohepatične cirkulacije, bolesnik može ostati izložen riziku od 4 do 6 dana.

Nastupaju sljedeći znakovi i simptomi:

Središnji živčani sustav: somnolencija, sopor, koma, ataksija, nemir, agitacija, pojačani refleksi, ukočenost mišića i koreatsko-atetotozni pokreti, konvulzije.

Kardiovaskularni sustav: hipotenzija, tahikardija, aritmije, smetnje provođenja, šok, zatajenje srca, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, *torsade de Pointes*, srčani arrest, od kojih su neki bili fatalni.

Mogu nastupiti respiracijska depresija, cijanoza, povraćanje, vrućica, midrijaza, znojenje i oligurija ili anurija.

Liječenje

Specifičnog antidota nema, a liječenje je u osnovi simptomatsko i suportivno.

Bolesnike, osobito djecu, koji su eventualno progutali prekomjernu dozu maprotilina treba hospitalizirati i najmanje 72 sata držati pod detaljnim nadzorom.

Treba što brže isprazniti želudac ispiranjem ili induciranjem povraćanja ako je bolesnik pri svijesti. Ako bolesnik nije pri svijesti, prije nego što se započne s ispiranjem, dišni put treba osigurati endotrahealnim tubusom, a povraćanje se ne smije izazivati. Te se mjere preporučuju do 12 sati, ili čak dulje nakon predoziranja jer antikolinergički učinak lijeka može odgoditi pražnjenje želuca. Primjena aktivnog ugljena može pomoći smanjenju apsorpcije lijeka.

Simptomatsko se liječenje zasniva na modernim metodama intenzivne skrbi s kontinuiranim praćenjem srčane funkcije, plinova u krvi i elektrolita, te eventualne potrebe za hitnim mjerama kao što su antikonvulzivna terapija, umjetno disanje i resuscitacija. Zabilježeno je da fiziostigmin uzrokuje tešku bradikardiju, asistolu i konvulzije, pa se zbog toga njegova uporaba ne preporučuje u slučajevima predoziranja s maprotilinom. Hemodijaliza i peritonejska dijaliza nisu učinkovite.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina.

ATK oznaka: N06AA21

Mehanizam djelovanja

Ladiomil sadrži maprotilin, tetraciklički antidepresiv. Posjeduje izraženi i selektivni inhibitorni učinak na ponovnu pohranu noradrenalina u presinaptičkim neuronima kortikalnih struktura središnjeg živčanog sustava, čime povećava njegovu sinaptičku koncentraciju, dok takav učinak na serotonin ne pokazuje. Posjeduje slab do umjereni afinitet za središnje α_1 -adrenergične receptore, naglašeni inhibitorni učinak na H_1 -receptore i umjereni antikolinergični učinak. Smatra se da su promjene funkcionalnog odgovora neuroendokrinog sustava (hormon rasta, melatonin, endorfini) i/ili neurotransmitera (noradrenalin, serotonin, GABA) tijekom dugotrajnog liječenja također uključeni u mehanizam djelovanja maprotilina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene maprotilinklorid se apsorbira polako i potpuno.

Distribucija

Prosječna apsolutna bioraspoloživost iznosi 66 do 70 %. Vršne se plazmatske koncentracije od 48 do 150 nmol/l (13 do 47 ng/ml) postižu do 8 sati nakon primjene doze od 50 mg.

Nakon ponavljane (oralne ili intravenske) primjene 150 mg Ladiomila na dan, ravnotežne koncentracije u plazmi od 320 do 1270 nmol/l (100 do 400 ng/ml) postižu se tijekom drugog tjedna liječenja, bilo da je doza primijenjena kao pojedinačna dnevna doza ili podijeljena u tri doze.

Ravnotežne koncentracije maprotilina linearno su proporcionalne dozi, iako se bitno razlikuju od osobe do osobe.

Omjer maprotilina u krvi i plazmi iznosi 1,7. Prosječni volumen raspodjele iznosi 23 do 27 l/kg. 88 do 90 % maprotilina je vezano za plazmatske bjelancevine, neovisno o bolesnikovoj dobi ili bolesti. Koncentracija u moždanom likvoru iznosi 2 do 13 % serumske koncentracije maprotilina.

Biotransformacija

Znatna se količina maprotilina metabolizira, te se samo 2 do 4 % doze izlučuje u mokraći nepromijenjeno. Glavni je metabolit farmakološki aktivni desmetil derivat. Hidroksilirani i/ili metoksilirani metaboliti koji se izlučuju konjugirani putem bubrega su manje važni.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije maprotilina iznosi 43 do 45 sati. Prosječni se klirens kreće od 510 do 570 ml/min.

Tijekom 21 dana, urinom se izluče otprilike dvije trećine doze, najvećim dijelom u obliku slobodnih i konjugiranih metabolita, a fecesom otprilike trećina.

Farmakokinetika u starijih bolesnika

U starijih su bolesnika (starijih od 60 godina) ravnotežne koncentracije više nego u mlađih bolesnika nakon iste doze. I poluvrijeme eliminacije je dulje, te bi dnevne doze trebalo prepoloviti. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 24 do 37 ml/min) poluvrijeme eliminacije nije promijenjeno ako je funkcija jetre neoštećena. Bubrežno je izlučivanje metabolita smanjeno, ali je ono kompenzirano povećanim izlučivanjem putem žuči.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja u životinja nisu pokazale štetne učinke maprotilina na fetus. Praćenjem životinja tijekom godine dana uz primjenu velikih doza maprotilina nije dokazana kancerogenost. Također, nije bilo dokaza mutagenosti u potomaka miševa kojima su davane i do 60 puta veće doze od onih koje se primjenjuju u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

kalcijev fosfat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

želatina

talk

magnezijev stearat

Film-ovojnica:

hipromeloza

polisorbat
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) filmom obloženih tableta u (PVC/Al) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-374812821

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.02.1993.
Datum posljednje obnove odobrenja: 07.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. listopada 2021.