

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ladiomil 25 mg filmsko obložene tablete
Ladiomil 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ladiomil 25 mg filmsko obložene tablete vsebuje 25 mg maprotilinijevega klorida, kar ustreza 22,10 mg maprotilina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje 30 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ladiomil 50 mg filmsko obložene tablete vsebuje 50 mg maprotilinijevega klorida, kar ustreza 44,19 mg maprotilina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje 29 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Ladiomil 25 mg filmsko obložene tablete so oranžno-rjave filmsko obložene tablete s premerom 6 mm, z napisom PLIVA na eni strani.

Zdravilo Ladiomil 50 mg filmsko obložene tablete so rumeno-rjave filmsko obložene tablete s premerom 7 mm, z zarezo na eni strani in napisom PLIVA na drugi. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Depresija:

- endogena in involucijska depresija,
- psihogena, reaktivna in nevrotska depresija ter izčrpanostna depresija,
- somatogena depresija,
- zakrita depresija,
- klimakterična depresija.

Ostale depresivne motnje razpoloženja, za katere so značilne tesnoba, disforija ali razdražljivost, apatičnost (zlasti pri starostnikih) ter psihosomatski in somatski simptomi z depresijo in/ali tesnobo v ozadju.

Standardni klasifikaciji, ki se uporabljata v medicini, sta DSM-IV-TR (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) in ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), ki zgoraj omenjene motnje opisujeta kot: zdravljenje depresivne epizode, ponavljajoče se depresivne motnje ali velike depresije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Med zdravljenjem z maprotilinijevim kloridom mora biti bolnik pod zdravniškim nadzorom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerki so od 75 do 150 mg dnevno. Glede na resnost simptomov, bolnikov odgovor in prenosljivost, se lahko zdravljenje prične s 25 mg (enkrat do trikrat dnevno) ali 75 mg (enkrat dnevno), nato pa se postopoma povečuje do učinkovitega odmerka. Dnevni odmerki, večji od 150 mg, se ne priporočajo.

Odmerjanje je prilagojeno bolniku in odvisno od bolnikovega zdravstvenega stanja in terapevtskega odziva; zveča se lahko, na primer, večerni odmerek ob hkratnem zmanjšanju dnevnih odmerkov ali pa se zdravilo daje v enkratnem dnevnem odmerku. Cilj je doseganje terapevtskega učinka ob uporabi najmanjših še učinkovitih odmerkov, še zlasti pri bolnikih, ki še vedno rastejo, ali pri starostnikih z nestabilnim avtonomnim živčnim sistemom, saj imajo ti bolniki v splošnem pogosteje izražene neželene učinke.

Odmerjanje pri starostnikih (starejših od 60 let)

V splošnem se priporočajo manjši odmerki. Priporočeni začetni odmerek je 10 mg trikrat dnevno ali 25 mg enkrat dnevno. Odmerek se lahko, če je to potrebno, postopno povečuje do 25 mg trikrat dnevno ali 75 mg enkrat dnevno, odvisno od bolnikovega odziva in prenosljivosti (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let)

Učinkovitost in varnost uporabe zdravila pri otrocih in mladostnikih do 18 leta nista potrjeni. Uporaba zdravila pri tej skupini bolnikov zato ni priporočljiva.

Prekinitev zdravljenja

Nenadni prekinitev zdravljenja ali nenadnemu zmanjšanju odmerka se je potrebno izogibati zaradi možnih neželenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Način uporabe

Tablete zdravila Ladiomil je potrebno zaužiti cele z dovolj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na maprotilinjev klorid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali navzkrižna preobčutljivost za triciklične antidepresive
- pri bolnikih s konvulzijami ali znižanemu pragu za konvulzije (npr. poškodba možganov različnih vzrokov, alkoholizem)
- ob akutnem srčnem infarktu in motnjah prevajanja v srcu
- huda okvara ledvic ali jeter
- glavkom zaprtega kota ali retenca urina (npr. zaradi bolezni prostate)
- sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminoksidaze (glejte poglavje 4.5)
- akutna zastropitev z alkoholom, hipnotiki ali psihotropnimi učinkovinami (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Antiaritmiki

Sočasna uporaba antiaritmikov, ki so hkrati močni zaviralci CYP2D6, kot sta kinidin in propafenon, in maprotilinijevega klorida se ne priporoča. Antiholinergični učinki kinidina se lahko, v odvisnosti od odmerka, seštevajo z učinki maprotilinijevega klorida (glejte poglavje 4.5).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno

stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča. Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje maprotilinijev klorid. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe, kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora ali jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati.

Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Konvulzije

Obstajajo redka poročila o pojavu konvulzij pri bolnikih brez konvulzij v anamnezi, ki so prejeli terapevtske odmerke maprotilinijevega klorida. V nekaterih primerih so bili prisotni tudi drugi spremljajoči dejavniki tveganja, kot so spremljajoča zdravila, ki znižujejo prag za nastanek konvulzij. Tveganje za konvulzije je lahko večje ob sočasni uporabi antipsihotikov (glejte poglavje 4.5), nenadni prekinitvi sočasnega zdravljenja z benzodiazepini ali hitri prekoračitvi priporočenih odmerkov maprotilinijevega klorida. Čeprav vzročna povezava ni bila dokazana, pa se lahko tveganje za konvulzije zmanjša z uporabo majhnih začetnih odmerkov, z dvotedenskim vzdrževanjem začetnega odmerka in njegovim postopnim povečevanjem, z vzdrževanjem najmanjšega še učinkovitega odmerka, s previdno prilagoditvijo odmerkov ali izogibanjem sočasnemu zdravljenju z zdravili, ki znižujejo prag za nastanek konvulzij (npr. fenotiazini, risperidon), ali z izogibanjem hitrim spremembam pri odmerjanju benzodiazepinov.

Sočasno elektrokonvulzivno zdravljenje mora potekati pod skrbnim nadzorom.

Bolezni srca in žilja

Obstajajo poročila o srčnih aritmijah, sinusni tahikardiji in podaljšanem času prevajanja, ki so jih povzročili triciklični in tetraciklični antidepresivi. Pri bolnikih, ki so prejeli maprotilinijev klorid, so v redkih primerih poročali o ventrikularni tahikardiji, ventrikularni fibrilaciji in torsade de pointes. Nekateri primeri so se končali s smrtjo. Previdnost je potrebna pri starostnikih in bolnikih z boleznimi srca in žilja, vključno z miokardnim infarkt, aritmijami in/ali ishemično boleznijo srca v anamnezi. Pri takih bolnikih je potrebno spremljati delovanje srca, vključno z EKG, še zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k ortostatski hipotenziji, so potrebne redne meritve krvnega tlaka.

Drugi psihiatrični učinki

Pri bolnikih s shizofrenijo, ki so prejeli triciklične antidepresive, so občasno opazovali aktivacijo psihoze, kar predstavlja določeno tveganje tudi pri zdravljenju z maprotilinijevim kloridom. Podobno so pri bolnikih z bipolarnimi motnjami, ki so med depresivno fazo prejeli triciklične antidepresive, poročali o hipomaničnih in maničnih epizodah. V takih primerih je morda potrebno zmanjšati odmerke maprotilinijevega klorida ali ustaviti zdravljenje in predpisati antipsihotik. Sočasno zdravljenje z antipsihotiki (npr. fenotiazini, risperidonom) lahko zveča ravni maprotilinijevega klorida v plazmi in zniža prag za nastanek konvulzij (glejte poglavje 4.5). Sočasno zdravljenje z zaviralcem CYP2D6 tioridazinom lahko povzroči hudo srčno aritmijo, zato je v takem primeru potrebno prilagoditi odmerke.

Pri starejših bolnikih in bolnikih, nagnjenih k razvoju psihoze, lahko triciklični antidepresivi sprožijo farmakogene delirantne psihoze, ki pa spontano izginejo nekaj dni po prekinitvi zdravljenja.

Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo maprotilinijev klorid in sulfonilsečnine ali insulin, je potrebno upoštevati možnost hipoglikemije. Sladkorni bolniki morajo ob začetku zdravljenja z maprotilinijevim kloridom ali njegovi prekinitvi skrbno spremljati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Število belih krvnih celic

Čeprav so o spremembah števila belih krvnih celic pri zdravljenju z maprotilinijevim kloridom poročali le v posameznih primerih, pa je potrebno kljub temu občasno preverjati število belih krvnih celic in spremljati morebitne simptome, kot sta vročina in vneto grlo, še zlasti prve mesece zdravljenja. Podobni ukrepi se priporočajo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju.

Anestezija

Pred splošno ali lokalno anestezijo je potrebno anesteziologa opozoriti, da bolnik prejema maprotilinijev klorid. Nadaljevanje zdravljenja je varnejše od tveganja za neželene učinke, ki bi se lahko pojavili ob nenadni prekinitvi zdravljenja pred operacijo.

Posebne skupine bolnikov in dolgotrajno zdravljenje

Ob dolgotrajnem zdravljenju se priporoča redno preverjanje delovanja jeter in ledvic.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z zvišanim očesnim tlakom, kroničnim hudim zaprtjem ali zastojem urina v anamnezi, še zlasti pri bolnikih z benigno prostatično hiperplazijo.

Triciklični antidepresivi lahko povzročijo paralitični ileus, še zlasti pri starostnikih in hospitaliziranih bolnikih. Ob morebitnem pojavu zaprtja je zato potrebno ustrezno ukrepanje.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hipertiroidizmom in bolnikih, ki prejemajo hormone ščitnice (morebitno zvečanje pogostosti neželenih učinkov na srce).

Pri bolnikih, ki so se dlje časa zdravili z antidepresivi, so poročali o zvečani pogostosti zobne gnilobe, zato se ob dolgotrajnem zdravljenju priporočajo redni pregledi zob.

Zmanjšano solzenje in kopičenje izločkov sluznice, povezano z antiholinergičnimi učinki tricikličnih antidepresivov, lahko pri bolnikih, ki uporabljajo kontaktne leče, povzroči poškodbe epitelija roženice.

Prekinitev zdravljenja

Zaradi morebitnih neželenih učinkov se je potrebno izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja ali nenadnemu zmanjšanju odmerka. Ob odločitvi za prekinitev zdravljenja je sicer potrebno odmerke zmanjševati tako hitro kot je to le mogoče, a ob upoštevanju dejstva, da je lahko nenadna prekinitev zdravljenja povezana s tveganjem za pojav nekaterih simptomov (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z zaviralci CYP2D6 lahko pri bolnikih s fenotipom za izrazit metabolizem debrisoquina zveča koncentracijo maprotilinijevega klorida v krvi do 3,5-krat, saj pride do pretvorbe fenotipa v smeri slabega metabolizatorja (glejte poglavje 5.2).

Zaviralci MAO

Sočasno zdravljenje z maprotilinijevim kloridom in zaviralci monoamin-oksidge, ki so močni zaviralci CYP2D6 *in vivo*, kot je moklobemid, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Da se izogne tveganju za resne interakcije, kot so hiperpireksija, tremor, generalizirane tonične konvulzije, delirij in morebitna smrt, se maprotilinijevega klorida vsaj 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralci MAO ne sme uporabljati. Enako velja tudi za uporabo zaviralcev MAO ob predhodnem zdravljenju z maprotilinijevim kloridom.

Antiaritmiki

Kombinacija antiaritmikov, ki so močni zaviralci CYP2D6, kot sta kinidin in propafenon, z maprotilinijevim kloridom se ne priporoča. Antiholinergični učinki kinidina lahko povzročijo od odmerka odvisni sinergizem z maprotilinijevim kloridom (glejte poglavje 4.4).

Antidiabetiki

Sočasno zdravljenje s sulfonilureami ali insulinom lahko okrepi hipoglikemični učinek antidiabetikov. Sladkorni bolniki naj ob uvajanju ali prekinitvi zdravljenja z maprotilinijevim kloridom spremljajo koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Antipsihotiki

Sočasno zdravljenje z antipsihotiki (npr. fenotiazini, risperidonom) lahko zveča ravni maprotilinijevega klorida v krvi, zniža prag za nastanek konvulzij in povzroči konvulzije (glejte poglavje 4.4). Sočasno zdravljenje z zaviralcem CYP2D6 tioridazinom lahko povzroči hudo srčno aritmijo, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerkov.

Antikoagulanti

Nekateri triciklični antidepresivi lahko okrepijo učinek kumarina, verjetno z inhibicijo njegovega metabolizma ali zmanjšano motiliteto prebavil. Čeprav podatkov o inhibiciji metabolizma antikoagulantov (kot je varfarin) z maprotilinijevim kloridom ni (aktivni S-entiotimer se metabolizira preko CYP2C9), pa se za to skupino zdravil kljub temu priporoča skrbno spremljanje plazemskih vrednosti protrombina.

Antiholinergiki

Maprotilinijev klorid lahko okrepi vpliv antiholinergikov (npr. fenotiazinov, antiparkinsonikov, atropina, biperidena, antihistaminikov) na zenice, osrednje živčevje, črevesje in mehur.

Antihipertenzivi

Sočasno zdravljenje z betaadrenergičnimi blokatorji, kot je propranolol, lahko zveča koncentracijo maprotilinijevega klorida v plazmi. V takem primeru se priporoča spremljanje plazemskih koncentracij in prilagoditev odmerkov.

Maprotilinijev klorid lahko oslabi ali izniči antihipertenzivni učinek antiadrenergičnih učinkovin, kot so gvanetid, betanidin, rezerpin, klonidin in α -metildopa. Bolnikom, ki morajo prejemati antihipertenzive, se zato priporoča antihipertenzive z drugačnim delovanjem (npr. diuretike, vazodilatatorje ali betaadrenergične blokatorje, ki nimajo izrazitega metabolizma).

Nenadna prekinitve zdravljenja z maprotilinijevim kloridom lahko povzroči hudo hipertenzijo.

Simpatikomimetiki

Maprotilinijev klorid lahko okrepi kardiovaskularne učinke simpatikomimetikov, kot so adrenalin, noradrenalin, izoprenalin, efedrin ali fenilefrin, tudi če jih bolnik prejema v obliki kapljic za nos ali v obliki lokalnega anestetika (npr. v dentalni medicini). Zato je v tem primeru potrebno nadzorovati krvni tlak in frekvenco srca. Odmerke je potrebno prilagoditi.

Depresorji osrednjega živčevja

Bolnike, ki prejemajo maprotilinijev klorid, je potrebno opozoriti, da se lahko okrepi vpliv alkohola, barbituratov in drugih depresorjev osrednjega živčevja.

Benzodiazepini

Sočasno zdravljenje z benzodiazepini lahko okrepi sedacijo.

Metilfenidat

Metilfenidat lahko zveča plazemske koncentracije tricikličnih antidepresivov in tako okrepi njihov učinek. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka.

Selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI)

Selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI), ki so zaviralci CYP2D6, kot so fluoksetin, fluvoksamin (ki je tudi zaviralec CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 in CYP1A2), paroksetin, sertralin ali citalopram, lahko močno zvečajo koncentracije maprotilinijevega klorida v krvi z ustreznimi neželenimi učinki. Zaradi dolge razpolovne dobe fluoksetina in fluvoksamina je lahko učinek podaljšan. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Antagonisti H₂ receptorjev

Čeprav ne v povezavi z maprotilinijevim kloridom, pa je sočasno zdravljenje z antagonistom H₂ receptorjev cimetidinom (zaviralec številnih P450 encimov, vključno z CYP2D6 in CYP3A4) inhibiralo metabolizem več tricikličnih antidepressivov in zvečalo njihove plazemske koncentracije ter okrepilo njihove neželene učinke (suha usta, motnje vida). Ob sočasnem zdravljenju s cimetidinom je morda potrebno prilagoditi odmere.

Vpliv zaviralcev citokroma P450 na metabolizem maprotilinijevega klorida

Maprotilinijev klorid se pretežno metabolizira preko CYP2D6, delno pa tudi preko CYP1A2.

Indukcija CYP2D6 ni bila zabeležena, indukcija CYP1A2 pa lahko zveča nastajanje desmetilmaprotilina. Ker je ta metabolit biološko aktiven, se splošnega zmanjšanja farmakodinamičnega učinka ne pričakuje. Vendar pa lahko indukcija encimov, ki sodelujejo pri deaktivaciji maprotilinijevega klorida in desmetilmaprotilina (npr. encimi II. faze P450) zveča očistek učinkovin in zmanjša učinkovitost maprotilinijevega klorida.

Ob sočasnem zdravljenju z učinkovinami, ki inducirajo encime jetrnega citokroma P450, zlasti tistimi, ki so običajno vpleteni v metabolizem tricikličnih antidepressivov (kot so CYP3A4, CYP2C19 in ali CYP1A2, npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin) je morda potrebna prilagoditev odmerkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave na živalih niso pokazale nobenih teratogenih ali mutagenih učinkov in nobenega zmanjšanja plodnosti ali poškodb zarodka, kljub temu pa varnost uporabe med nosečnostjo ni bila potrjena. Poročali so o posameznih primerih, ki kažejo na morebitno povezavo med maprotilinijevim kloridom in neželenimi učinki na človeški zarodek. Maprotilinijev klorid se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist za mater izrazito odtehta morebitno tveganje za plod. Zdravljenje z maprotilinijevim kloridom je potrebno – če bolničino klinično stanje to dopušča - prekiniti vsaj 7 tednov pred pričakovanim porodom, da se izogne morebitnim simptomom, kot so dispneja, letargija, razdražljivost, tahikardija, hipotonija, konvulzije, trzanje in hipotermija pri novorojenčku.

Dojenje

Maprotilinijev klorid prehaja v materino mleko. Koncentracije v mleku so po peroralnem jemanju 150 mg dnevno 5 dni presegle koncentracije v krvi za faktor 1,3 do 1,5. Čeprav poročila ne kažejo na neželene učinke pri dojenčkih, pa matere, ki prejemajo maprotilinijev klorid, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike, ki prejemajo maprotilinijev klorid, je potrebno opozoriti, da se lahko pojavijo motnje vida, omotica, zaspanost in drugi znaki motenj osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.8). V takem primeru bolniki ne smejo voziti, upravljati s stroji in se ne smejo udeleževati tveganih dejavnosti. Bolnike je potrebno opozoriti, da lahko uživanje alkohola in drugih zdravil okrepi omenjene učinke (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so običajno blagi in prehodni, izginejo med zdravljenjem ali po zmanjšanju odmerka in niso vedno povezani s koncentracijo v plazmi ali z odmerkom. Nekatere neželene učinke, kot so

omotica, motnje spanja, vznemirjenost, tesnoba, zaprtje in suha usta, je težko razlikovati od simptomov depresije.

V primerih resnih neželenih učinkov, kot so nevrološki in psihiatrični učinki, je potrebno zdravljenje z maprotilinijevim kloridom prekiniti.

Starostniki so še posebno občutljivi na antiholinergične, nevrološke, psihiatrične ali kardiovaskularne učinke. Njihova sposobnost metaboliziranja in izločanja sta lahko okrnjeni, kar lahko vodi v zvečane koncentracije učinkovin v krvi ob terapevtskih odmerkih (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

O navedenih neželenih učinkih so poročali v povezavi z maprotilinijevim kloridom ali tricikličnimi antidepresivi.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

zelo pogosti: $\geq 1/10$
 pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
 občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
 redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
 zelo redki: $< 1/10.000$
 neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Infekcijske in parazitske bolezni Zelo redki:	zobna gniloba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Zelo redki:	spremembe krvne slike (levkopenija, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija)
Bolezni endokrinega sistema Zelo redki:	neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona
Presnovne in prehranske motnje Pogosti:	zvečan apetit
Psihiatrične motnje Pogosti:	nemir, tesnoba, vznemirjenost, manija, hipomanija, motnje libida, agresija, motnje spanja, nespečnost, nočne more, depresija
Redki:	delirij, zmedenost, halucinacije (zlasti pri starostnikih), živčnost
Zelo redki:	aktivacija psihoze, depersonalizacija
Neznana:	samomorilno obnašanje in razmišljanje o samomoru*
Bolezni živčevja Zelo pogosti:	somnolenca, vrtoglavica, glavobol, tremor, mioklonus
Pogosti:	sedacija, motnje spomina, motnje pozornosti, parestezija, dizartrija
Redki:	konvulzije, akatizija, ataksija
Zelo redki:	diskinezija, motnje koordinacije, sinkopa, motnje okusa
Očesne bolezni Pogosti:	meglen vid, motnje akomodacije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Zelo redki:	tinitus
Srčne bolezni	

Pogosti:	sinusna tahikardija, palpitacije
Redki:	aritmija
Zelo redki:	motnje prevodnosti (npr. razširjen QRS kompleks, atrioventrikularni blok, PQ spremembe), podaljšanje QT intervala, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, torsade de pointes
Žilne bolezni Pogosti:	vročinski obliv, znižanje krvnega tlaka ob spremembi telesnega položaja
Zelo redki:	drobne krvavitve v koži
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Zelo redki:	alergični alveolitis (z ali brez eozinofilije), bronhospazem, nosna kongestija
Bolezni prebavil Zelo pogosti:	suha usta
Pogosti:	slabost, bruhanje, abdominalne motnje, zaprtje
Redki:	driska
Zelo redki:	stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Zelo redki:	vnetje jeter (z ali brez zlatenice)
Bolezni kože in podkožja Pogosti:	alergični dermatitis, izpuščaj, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, hiperhidroza
Zelo redki:	pruritus, kožni vaskulitis, alopecija, eksudativni multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Pogosti:	mišična šibkost
Bolezni sečil Pogosti:	motnje uriniranja
Zelo redki:	retencija urina
Motnje reprodukcije in dojk Pogosti:	erektilna disfunkcija
Zelo redki:	hipertrofija prsi, galaktoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	povečana telesna temperatura
Zelo redki:	edem (lokalni ali generalizirani)
Preiskave Pogosti:	zvečana telesna masa, nenormalni elektrokardiogram (npr. spremembe ST spojnice in T vala)
Redki:	zvišanje krvnega tlaka, abnormalni jetrni testi
Zelo redki:	abnormalen elektroencefalogram
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih Zelo redki:	padci

*Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z maprotilinijevim kloridom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

Abstinenčni pojavi

Čeprav ne gre nujno za odvisnost, pa so se po nenadni prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka pojavili sledeči simptomi: slabost, bruhanje, abdominalna bolečina, driska, nespečnost, glavobol, živčnost, tesnoba, poslabšanje obstoječe depresije ali njen ponoven pojav (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja maprotilinijevega klorida so podobni kot pri tricikličnih antidepresivih. Glavne zaplete predstavljajo motnje v delovanju srca in živčevja. Pri otrocih je potrebno vsako nenamerno zaužitje kakršnegakoli odmerka smatrati za resno in potencialno smrtno. Simptomi se običajno pojavijo 4 ure po zaužitju in dosežejo vrh v 24 urah. Zaradi zadržane absorpcije (antiholinergični učinek), dolge razpolovne dobe in enterohepatičnega kroženja obstaja tveganje za zaplete tudi 4 do 6 dni.

Pojavijo se lahko sledeči znaki in simptomi:

Osrednje živčevje: somnolenca, stupor, koma, ataksija, nemirnost, agitacija, okrepljeni refleksi, mišična rigidnost in horeoatetični zgbiki, konvulzije.

Srce in žilje: hipotenzija, tahikardija, aritmije, motnje prevajanja, šok, srčno popuščanje, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, torsade de pointes, odpoved srca; nekateri od teh znakov in simptomov so se končali s smrtjo.

Poleg tega se lahko pojavijo tudi depresija dihanja, cianoza, bruhanje, vročina, midriaza, potenje in oligurija ali anurija.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje je podporno in simptomatsko.

Bolnike, še zlasti otroke, ki so zaužili prevelik odmerek maprotilinijevega klorida, je potrebno hospitalizirati in skrbno spremljati vsaj 72 ur.

Čimprej je potrebno izprati želodec ali, če je bolnik pri zavesti, sprožiti bruhanje. Če je bolnik nezavesten, je potrebno pred izpiranjem želodca zagotoviti prehodnost dihalnih poti z vstavitvijo endotrahealnega tubusa. V takih primerih se ne sme izzvati bruhanja. Te ukrepe se lahko uporabi do 12 ur po prevelikem odmerjanju ali celo kasneje, saj lahko antiholinergično delovanje zdravila upočasni praznjenje želodca. Aplikacija aktivnega oglja lahko zmanjša absorpcijo učinkovine.

Simptomatsko zdravljenje temelji na sodobnih metodah intenzivne nege s spremljanjem delovanja srca, plinsko analizo krvi in spremljanjem vrednosti elektrolitov in morebitno uvedbo nujnih ukrepov, kot so antikonvulzivno zdravljenje, umetno dihanje in oživljanje. Obstajajo poročila, da je fizostigmin povzročil hudo bradikardijo, asistole in konvulzije, zato se njegova uporaba pri prevelikem odmerjanju maprotilinijevega klorida ne priporoča. Dializa in peritonealna dializa sta zaradi nizke koncentracije maprotilinijevega klorida v krvi neučinkoviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, neselektivni zaviralci prevzema monoaminov. Oznaka ATC: N06AA21.

Zdravilo Ladiomil je tetraciklični antidepresiv, neselektivni zaviralec ponovnega prevzema monoaminov, ki ima več skupnih terapevtskih lastnosti s tricikličnimi antidepresivi. Deluje

uravnoreženo, izboljša voljo in olajša tesnobo, agitacijo in psihomotorično retardacijo. Ugodno vpliva na somatske simptome pri zakriti depresiji.

Maprotilinijev klorid je strukturno in farmakološko drugačen od tricikličnih antidepresivov. Ima močan in selektiven zaviralni učinek na ponovni privzem noradrenalina v presinaptičnih nevronih možganske skorje z minimalnim zaviralnim učinkom na ponovni privzem serotonina. Ima blago do zmerno afiniteto do osrednjih adrenergičnih receptorjev α_1 , izrazit inhibicijski učinek na receptorje H_1 in zmerni antiholinergični učinek. Kaže, da so med dolgotrajnim zdravljenjem v mehanizmu delovanja vključene tudi spremembe funkcionalnega odziva neuroendokrinega sistema (rastni hormon, melatonin, endorfini) in/ali nevrottransmiterjev (noradrenalin, serotonin, GABA).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Maprotilinijev klorid se po enkratni peroralni aplikaciji filmsko obloženih tablet absorbira počasi in popolnoma. Povprečna biološka uporabnost je od 66 % do 70 %. Koncentracije v plazmi so največje (od 48 do 150 nmol/l oziroma od 13 do 47 ng/ml pri odmerku 50 mg) osem ur po zaužitju zdravila. Koncentracija doseže stanje dinamičnega ravnovesja (od 320 do 1270 nmol/l oziroma od 100 do 400 ng/ml) po dveh tednih zdravljenja s 150 mg odmerkom maprotilinijevega klorida dnevno, apliciranega peroralno ali intravensko. Način aplikacije ne vpliva na čas, ki je potreben, da se doseže dinamično ravnovesje.

Ravnovesne koncentracije maprotilinijevega klorida so premosorazmerne z odmerkom. Med bolniki so lahko velike razlike v doseženih koncentracijah.

Porazdelitev

Razmerje maprotilinijevega klorida v krvi in plazmi je 1,7. Povprečni volumen porazdelitve je od 23 do 27 l/kg. Na beljakovine plazme se veže od 88 % do 90 % učinkovine, ne glede na bolnikovo starost in zdravstveno stanje. V možganski tekočini je od 2 % do 13 % serumske koncentracije maprotilinijevega klorida.

Biotransformacija

Maprotilinijev klorid se v glavnem metabolizira, zato se v nespremenjeni obliki z urinom izloči le od 2 % do 4 % odmerka. Glavni metabolit je farmakološko aktiven desmetilni derivat. Glavna pot izločanja maprotilinijevega klorida in desmetilmaprotilina je preko hidrosilacije in nadaljnje konjugacije metabolitov, ki se izločajo z urinom. Hidrosilirani metaboliti, kot so izomerni fenoli, 2- in 3-hidroksimaprotilin in 2,3-dihidrodiol, predstavljajo le 4 do 8 % odmerka, izločenega z urinom. Večina izločenih metabolitov so konjugati glukuronske kisline s primernimi metaboliti (75 %). Kaže, da demetilacija maprotilinijevega klorida poteka predvsem preko CYP2D6 in delno preko CYP1A2.

Izločanje

Povprečna razpolovna doba izločanja maprotilinijevega klorida iz krvi je od 43 do 45 ur. Povprečni sistemski očistek je od 510 do 570 ml/min.

Okoli dve tretjini odmerka se v 21 dneh izloči z urinom, največ v obliki prostih in konjugiranih metabolitov. Z blatom se izloči približno tretjina odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Ravnovesne koncentracije so po aplikaciji enakih odmerkov pri starejših bolnikih (starejših od 60 let) večje kot pri mlajših. Tudi razpolovna doba izločanja je daljša, zato se priporočajo za polovico manjši dnevni odmerki (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina od 24 do 37 ml/min), pri katerih je delovanje jeter neokrnjeno, se razpolovna doba izločanja ne spremeni. Preko ledvic se izloči manjša količina metabolitov, vendar se hkrati poveča izločanje z žolčem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah o akutni toksičnosti je intravenski odmerek maprotilinijevega klorida, osemkrat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi, povzročil paralizo brez anestezije, konvulzije in druge

motnje osrednjega živčevja ter depresijo dihanja. Podobni znaki so se pojavili po intraperitonealni in subkutani aplikaciji.

Vpliv maprotilina na reprodukcijo so preučevali pri podganah, miših in kuncih. Pri mladičih podganjih samic, ki so od 17. do 22. dneva brejosti in 21. dan prejemale peroralni odmerek 420 mg/kg/dan, so zabeležili motnje v rasti. Pri mladičih podganjih samic, ki so od 9. do 15. dneva brejosti prejemale odmerke 210 mg/kg/dan, so zabeležili fetotoksičnost. Miši, ki so od 7. do 13. dneva brejosti peroralno prejemale odmerke 105 mg/kg/dan, so povrgle mrtve mladiče. Pri mladičih miši, ki so od 7. do 13. dne brejosti peroralno prejemale odmerke 210 mg/kg/dan, so zabeležili fetotoksičnost. Pri mladičih kunk, ki so od 6. do 18. dneva brejosti peroralno prejemale odmerke 32,5 mg/kg/dan, so zabeležili motnje v razvoju kosti in mišic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
kalcijev fosfat (E341)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
želatina (E441)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E572)

filmska obloga:

hipromeloza (E464)
polisorbat 80 (E433)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ladiomil 25 mg filmsko obložene tablete:

Škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (3 x 10 filmsko obloženih tablet v PVC/Al pretisnem omotu).

Ladiomil 50 mg filmsko obložene tablete:

Škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (3 x 10 filmsko obloženih tablet v PVC/Al pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.
Pot k sejmišču 35
1231 Ljubljana - Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/94/00869/001 (25 mg)
H/94/00869/002 (50 mg)

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 8.4.1994
Datum zadnjega podaljšanja: 15.3.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.12.2014