

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ΔLADIOMIL tablete 25 mg i 50 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 25 mg, odnosno 50 mg maprotilin hidrohlorida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Depresija

Endogena i kasna (involutijska) depresija.

Psihogena, reaktivna, te neurotska depresija, depresija uslijed iscrpljenosti.

Somatogena depresija.

Maskirana depresija.

Menopauzalna depresija.

Ostali depresivni poremećaji raspoloženja za koje je karakteristična anksioznost, disforija, ili razdražljivost, apatična stanja (osobito u starijih osoba); psihosomatski i somatski simptomi s postojećom depresijom i/ili anksioznošću.

Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (DSM-IV-TR) te Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (ICD-10) standardne su klasifikacije duševnih poremećaja, koje primjenjuju stručnjaci za mentalno zdravlje i opisuju gore spomenute poremećaje kao što slijedi: liječenje depresivnih epizoda, povratnog depresivnog poremećaja ili veće depresije.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Tokom liječenja s maprotilinom bolesnik treba biti pod ljekarskim nadzorom.

Preporučena se doza kreće u rasponu između 75 i 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 tokom dana ili davanjem samo jedne dnevne doze. Cilj je postići terapijski efekat korištenjem najnižih mogućih doza, osobito u bolesnika koji još uvijek rastu ili bolesnika u starijoj dobi sa nestabilnim autonomnim nervnim sistemom jer postoji veća vjerovatnost da će u tih bolesnika doći do štetnih događaja.

Maprotilin tablete se gutaju cijele s dovoljno tekućine.

Stariji bolesnici (u dobi iznad 60 godina): Općenito se preporučuju niža doziranja. Na početku 10 mg 3 puta na dan ili 25 mg jedanput dnevno. Ukoliko je potrebno, dnevna se doza postupno povećava u malim obrocima do 25 mg 3 puta dnevno ili 75 mg jedanput dnevno, što ovisi o toleranciji i odgovoru (vidi poglavlje 4.8 Neželjeni efekti, te poglavlje 5.2 Farmakokinetika svojstva).

Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina): Neškodljivost i djelotvornost maprotilina u djece i adolescenata nisu utvrđene. Zbog toga se ne preporučuje primjena u toj dobnoj skupini.

Prekid liječenja: Treba izbjegavati naglo ukidanje lijeka, ili naglo sniženje doze zbog mogućih štetnih reakcija (vidi poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi, te poglavlje 4.8 Neželjeni efekti).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na maprotilin ili neki drugi sastojak lijeka i preosjetljivost na tricikličke antidepresive.

Konvulzivni poremećaji (postojeći ili u anamnezi), akutni srčani infarkt, poremećaji u provodnom sistemu srca, glaukom uskog ugla, retencija urina, teška bubrežna i jetrena bolest i manija.

Istovremeno uzimanje ili 14 dana nakon prestanka uzimanja inhibitora monoaminoooksidaze.

Akutno trovanje alkoholom, hipnoticima ili psihotropnim lijekovima.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Antiaritmici

Antiaritmici koji su jaki CYP2D6-inhibitori kao što su kinidin i propafenon, ne smiju se primjenjivati u kombinaciji s maprotilinom. Antikolinergički efekti kinidina mogu izazvati s dozom povezani sinergizam s maprotilinom (vidi poglavlje 4.5 Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoranjanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Taj rizik traje sve dok ne nastupi značajna remisija. Budući da postoji mogućnost da poboljšanje ne nastupi tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ili duže, bolesnike treba pomno pratiti dok ne nastupi takvo poboljšanje. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od suicida može povećati u ranim stadijima oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja za koja se propisuje maprotilin, mogu biti povezana i sa povećanim rizikom od događaja vezanih za suicid. Usto, ta stanja mogu postojati kao bolest istovremeno s većim depresivnim poremećajem. Stoga se iste mjere opreza trebaju primjenjivati kada se liječe bolesnici s drugim psihijatrijskim poremećajima.

Za bolesnike koji u anamnezi imaju događaje vezane za suicid ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja, poznato je da su izloženi većemu riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida, pa ih tokom liječenja treba pažljivo nadzirati. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima je pokazala da u bolesnika mlađih od 25 godina postoji povećani rizik od suicidalnog ponašanja kod antidepresiva u usporedbi s placebom.

Terapija lijekom treba biti popraćena detaljnim nadzorom bolesnika, a naročito onih visokorizičnih osoba, osobito na početku liječenja i nakon promjena doze. Bolesnike (i osobe koje ih njeguju) treba upozoriti na: potrebu praćenja, pojavu svakog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajenih promjena ponašanja. Ako su takvi simptomi prisutni, odmah se trebaju obratiti ljekaru za savjet.

Konvulzije

Postoje rijetki izvještaji 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 zbunjujući faktori, kao što je istovremena primjena lijekova za koje je poznato da snižavaju prag izbijanja konvulzija. Rizik od konvulzija može biti povećan kada se istovremeno daju antipsihotici (npr. fenotiazini, risperidon) (vidi poglavlje 4.5 Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija), kada se brzo prekorači preporučeno doziranje maprotilina. Dok se ne utvrdi kauzalni odnos, rizik od konvulzija može se smanjiti: primjenom niskih početnih doza, održavanjem početnog doziranja tokom 2 sedmice, povećavajući ga onda postupno u malim obrocima, zadržavajući dozu održavanja na minimalno učinkovitu nivou, oprezno podešavajući ili izbjegavajući istovremenu upotrebu s lijekovima koji snižavaju prag konvulzija (npr. fenotiazini, risperidon) ili brzim snižavanjem benzodiazepina. Istovremena elektrokonvulzivna terapija provodi se samo pod strogim nadzorom.

Srčani i vaskularni poremećaji

Zabilježeno je da triciklički i tetraciklički antidepresivi stvaraju srčane aritmije, sinusnu tahikardiju i produžuju vrijeme provođenja. Ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventrikula i Torsade de Pointes vrlo su rijetki 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 tokom dugotrajnog liječenja. U bolesnika koji su skloni ortostatskoj hipotenziji, potrebno je redovito mjeriti krvni pritisak.

Drugi psihijatrijski efekti

Aktivacija psihoze povremeno se zapažala u bolesnika sa shizofrenijom, a koji su primali tricikličke antidepresive. Stoga se istovremeno 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 tokom depresivne faze. U takvim se slučajevima može pokazati da je potrebno sniziti dozu maprotilina ili ga ukinuti, te primijeniti neki antipsihotik. Istovremena primjena s antipsihoticima (npr. fenotiazini, risperidon) može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama maprotilina, sniženim pragom konvulzija i konvulzijama (vidi poglavlje 4.5 Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija). Kombinacija s CYP2D6-inhibitorom tioridazinom može izazvati teške srčane aritmije. U predisponiranih i starijih bolesnika triciklički antidepresivi mogu izazvati farmakološke (delirantne) psihoze, osobito noću. Te epizode nestaju bez liječenja u roku od nekoliko dana nakon ukidanja lijeka.

Hipoglikemija

Mogućnost hipoglikemije treba uzeti u obzir u bolesnika koji primaju maprotilin istovremeno sa oralnim sulfonilurejama ili inzulinom. Kada se započne ili prekine liječenje s maprotilinom, dijabetički bolesnici trebaju pažljivo pratiti glukozu u svojoj krvi (vidi poglavlje 4.5 Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija).

Bijela krvna slika

Iako su promjene bijele krvne slike s maprotilinom zabilježene samo u izoliranim slučajevima, potrebno je periodički kontrolirati krvnu sliku i pratiti simptome kao što su vrućica i upaljeno grlo, osobito tokom prvih nekoliko mjeseci terapije. Kontrole se također preporučuju tokom duže terapije.

Anestezija

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

Posebna populacija i dugotrajno liječenje

Tokom dugotrajnog liječenja savjetuje se praćenje funkcije jetre i bubrega.

Oprez se preporučuje u bolesnika koji u anamnezi imaju povećani intraokularni pritisak, hroničnu tešku opstipaciju ili retenciju mokraće (u anamnezi), 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 ako nastupi opstipacija.

Oprez se preporučuje u bolesnika s hipertireoidizmom i bolesnika na pripravcima hormona štitnjače (moguć porast neželjenih efekata na srce).

Porast zubnog karijesa zabilježen je u bolesnika koji su primali dugotrajnu terapiju s antidepresivima. Zbog toga se tokom dugotrajne terapije savjetuje da bolesnici redovito pregledavaju zube.

Smanjena lakrimacija i relativna akumulacija sluzave sekrecije povezane sa antiholinergičkim svojstvima tricikličkih antidepresiva, može izazvati oštećenje kornealnog epitela u bolesnika koji nose kontaktne leće.

Prekid liječenja

Treba izbjegavati naglo ukidanje lijeka ili naglo snižavanje doze zbog mogućih štetnih reakcija. Ako se donese odluka o prekidu liječenja, dozu treba smanjivati što je brže izvedivo, no imajući na umu da nagli prekid može biti povezan s određenim simptomima (vidi poglavlje 4.8 Neželjeni efekti).

Laktoza

Maprotilin filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, teškog pomanjkanja laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija

Istovremena primjena CYP2D6-inhibitora može dovesti do povećanja koncentracije maprotilina i to do 3,5 puta veće vrijednosti u bolesnika s fenotipom osoba koje intenzivno metaboliziraju debrisočin, pretvarajući ih u fenotip osoba koje slabo metaboliziraju (vidi poglavlje 5.2 Farmakokinetika svojstva).

MAO-inhibitori

Inhibitori monoaminoksidaze (MAO) koji su jaki CYP2D6-inhibitori in vivo, kao što je moklobemid, kontraindicirani su za istovremenu primjenu s maprotilinom (vidi poglavlje 4.3 Kontraindikacije). 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 možda i smrt. Isto se odnosi na situaciju kada se neki MAO-inhibitor daje nakon prethodnog liječenja s maprotilinom.

Antiaritmici

Antiaritmici koji su jaki CYP2D6-inhibitori kao što su kinidin i propafenon, ne smiju se primjenjivati u kombinaciji s maprotilinom. Antikolinergički efekti kinidina mogu uzrokovati s dozom povezani sinergizam s maprotilinom (vidi poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Antidijabetici

Istovremena upotreba sa oralnim sulfonilurejama ili inzulinom može pojačati hipoglikemijski efekat antidijabetika. Dijabetički bolesnici trebaju pratiti vrijednost glukoze u krvi kada se započinje ili prekida liječenje s maprotilinom (vidi poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Antipsihotici

Istovremena upotreba s antipsihoticima (npr. fenotiazini, risperidon) može rezultirati povišenim plazmatskim koncentracijama maprotilina, sniženim pragom konvulzija i konvulzijama (vidi poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi). Kombinacija s CYP2D6-inhibitorom tioridazinom može izazvati tešku srčanu aritmiju. Zbog toga postoji mogućnost prilagođavanja doze.

Antikoagulansi

Neki triciklički antidepresivi mogu pojačati antikoagulacijski efekat kumarina, vjerojatno inhibicijom njegova metabolizma ili smanjenim intestinalnim motilitetom. Nema dokaza da maprotilin može inhibirati metabolizam antikoagulansa kao što je varfarin (aktivni iS'-enantiomer kojeg uklanja CYP2C9, ali se preporučuje za tu skupinu tvari detaljno pratiti plazmatski protrombin).

Antiholinergici

Maprotilin može pojačati efekte antiholinergika (npr. fenotiazini, antiparkinsonici, atropin, biperiden, antihistamini) na očne zjenice, centralni nervni sistem (CNS), debelo crijevo i mokraćni mjehur.

Antihipertenzivi

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

Maprotilin može smanjiti ili blokirati antihipertenzivni efekat blokatora adrenergičkih neurona kao što su gvanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin i alfa-metildopa. Bolesnicima koji trebaju dodatne lijekove zbog hipertenzije, treba dati druge antihipertenzive (npr. diuretici, vazodilatatori ili beta-blokatori koji ne podliježu izrazitoj biotransformaciji). Iznenadno ukidanje maprotilina može također rezultirati teškom hipotenzijom.

Simpatomimetici

Maprotilin može pojačati kardiovaskularni efekat 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 pritisak, srčani ritam) i pažljivo prilagođavanje doze.

Depresori centralnog nervnog sistema

Bolesnike koji uzimaju maprotilin, valja upozoriti na mogućnost da im se pojača odgovor na alkohol, barbiturate i druge depresore CNS-a.

Benzodiazepini

Komedikacija s benzodiazepinima može uzrokovati povećanu sedaciju.

Metilfenidat

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

SIPPS-i

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS-i) koji su CYP2D6-inhibitori, kao što su fluoksetin, fluvoksamin (također inhibitor CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 i CYP1A2), paroksetin, sertralin ili citalopram, mogu rezultirati visoko povišenim koncentracijama maprotilina u plazmi, sa odgovarajućim neželjeni efektima. Uslijed dugog vremena polueliminacije fluoksetina i fluvoksamina, taj se efekat može produžiti. Zbog toga može biti potrebno prilagoditi dozu.

Antagonisti (H₂)-receptora

Iako nije zabilježeno kod maprotilina, pokazalo se da istovremena primjena sa antagonistima histaminskih (H₂)-receptora, cimetidinom (inhibitor nekoliko enzima P450, uključujući CYP2D6 i CYP3A4) inhibira metabolizam nekoliko tricikličkih antidepresiva, što rezultira povišenim plazmatskim koncentracijama ovih drugih, te povećanjem neželjenih efekata (suha usta, poremećen vid). Zbog toga može biti potrebno sniziti dozu maprotilina kada se daje istovremeno s cimetidinom.

Efekat induktora citohroma P450 na metabolizam maprotilina

Maprotilin se prvenstveno metabolizira putem CYP2D6 a u nekoj mjeri i preko CYP1A2. Nije utvrđeno da je CYP2D6 induktivan, ali istovremena primjena tvari za koje se zna da induciraju CYP1A2, može povećati stvaranje dezmetilmaprotilina. Ne očekuje se da sveukupni farmakodinamski efekat bude smanjen jer je taj metabolit aktivan. Međutim, indukcija enzima koje još treba utvrditi u deaktivaciji maprotilina i dezmetilmaprotilina (npr. enzima citohroma P450, enzimi faze II) može ubrzati klirens aktivnih sastojaka i smanjiti djelotvornost maprotilina.

Kada se daje istovremeno s tvarima koje induciraju jetrene enzime citohroma P450, može se pokazati potrebnim 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).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pokusi na životinjama pokazali su da nema teratogenog ili mutagenog efekta, te da nema dokaza oštećene plodnosti ili štetnog djelovanja po fetus. No, nije utvrđeno da je primjena tokom trudnoće neškodljiva. Zabilježeni su izolirani slučajevi koji navode na zaključak o mogućoj povezanosti između maprotilina i štetnih efekata po plod čovjeka. Maprotilin se ne smije primjenjivati tokom trudnoće, osim ako nije jasno da je korist veća od rizika po fetus.

Maprotilin treba ukinuti najmanje 7 nedelja prije očekivanog datuma porođaja, pod uslovom 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 prelazi u majčino mlijeko. Nakon oralne primjene 150 mg na dan tokom 5 dana, koncentracije u majčinu mlijeku premašuju koncentracije u krvi i to od 1,3 do 1,5 puta. Iako su izvještaji pokazali da nema štetnih efekata po dijete, majke koje uzimaju maprotilin, ne smiju dojiti.