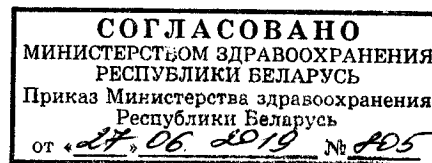


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ (информация для потребителя) по медицинскому применению лекарственного средства **МАПРОТИЛИН**

Перед применением данного лекарственного средства полностью прочитайте этот листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обращайтесь к лечащему врачу или провизору (фармацевту), или медицинской сестре.

Это лекарственное средство назначено именно Вам. Не передавайте его другим. Оно может навредить этим людям, даже, если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или провизору (фармацевту), или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в разделе «Побочное действие» листка-вкладыша.

Торговое название: Мапротилин.

Международное непатентованное название: Maprotiline.

Форма выпуска: таблетки покрытые пленочной оболочкой 25 мг.

Описание: таблетки покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью.

Состав: одна таблетка содержит: *действующего вещества:* мапротилина гидрохлорида - 25 мг; *вспомогательные вещества:* кукурузный крахмал, кальция гидрофосфат дигидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, желатин, тальк, магния стеарат, лактозы моногидрат, опадрай II серия 85 F код 18422 (белый) (поливиниловый спирт, частично гидролизованый; макрогол 3350; тальк; титана диоксид E171).

Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессанты. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.

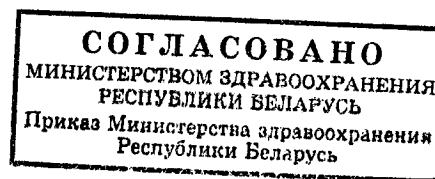
Код АТХ: N06AA21.

Показания к применению

Депрессивные заболевания у взрослых (в возрасте 18 лет и старше).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мапротилину или любым другим компонентам лекарственного средства;
- перекрёстная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам;
- эпилепсия или состояния, связанные со снижением порога судорожной готовности (например, повреждения головного мозга различной этиологии, алкоголизм);
- острый инфаркт миокарда;
- нарушения внутрисердечной проводимости, включая синдром удлиненного интервала QT;
- выраженные нарушения функции печени или почек;
- закрытоугольная глаукома, задержка оттока мочи, гипертрофия предстательной железы с остаточным мочеобразованием;
- одновременное лечение ингибиторами MAO (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- острая интоксикация алкоголем, снотворными или психотропными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное лечение антиаритмическими лекарственными средствами, таких как хинидин и пропafenон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- острый бред или мания;
- пилоростеноз;
- паралитическая кишечная непроходимость;



- серьезные нелеченные нарушения кровоснабжения;
- период лактации (кормление грудью должно быть прекращено).

Способ применения и дозы

Во время лечения мапротилином необходим медицинский мониторинг. Режим дозирования следует подбирать индивидуально, изменяя его с учетом состояния больного и его реакции на препарат. Например, возможно перераспределение дозы препарата: повышение вечерней и снижение дневной дозы или назначение всей суточной дозы в 1 приём.

После того, как будет отмечено существенное уменьшение выраженности симптомов, можно предпринять попытку снизить дозу препарата. Однако, если на фоне снижения дозы снова будет отмечено ухудшение состояния пациента, следует незамедлительно повысить дозу препарата до первоначального уровня.

Цель лечения заключается в достижении терапевтического эффекта при применении минимальной эффективной дозы препарата. Это особенно важно у пациентов молодого и пожилого возраста, которым обычно присущи нестабильность вегетативной нервной системы и более выраженная реакция на препарат.

В то время как седативный эффект, как правило, проявляется непосредственно в течение первых нескольких дней лечения, ожидаемый антидепрессивный эффект обычно наступает через 1-3 недели.

Таблетки следует проглатывать целиком и запивать достаточным количеством жидкости. Максимальная суточная доза препарата – 150 мг.

Рекомендуемая доза составляет

Мапротилин назначают по 25 мг 1-3 раза в сутки или в дозе 25-75 мг 1 раз в сутки, в зависимости от выраженности симптомов и эффекта лечения. При необходимости суточная доза может быть постепенно повышена до максимальной – 150 мг, в 1 или несколько приёмов, в зависимости от переносимости и эффекта лечения.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста препарат рекомендуется назначать в

меньших дозах. Начальная дозировка составляет 25 мг 1 раз в сутки. При необходимости суточную дозу можно медленно и постепенно повышать – до 25 мг 3 раза в сутки или 75 мг 1 раз в сутки, в зависимости от переносимости и эффекта лечения.

Дети и подростки до 18 лет

Поскольку безопасность и эффективность у детей и подростков до 18 лет еще недостаточно исследованы, использование в этой возрастной группе не рекомендуется.

Печёночная недостаточность

У пациентов с мягкой и умеренной печёночной недостаточностью корректировки дозы не требуется; мапротилин противопоказан пациентам с тяжёлыми нарушениями функции печени.

Нарушение функции почек

У пациентов с лёгкой и умеренной почечной недостаточностью корректировки дозы не требуется; противопоказано пациентам с тяжёлыми нарушениями функции почек.

Прекращение лечения

Резкой отмены препарата или резкого снижения дозы следует избегать, потому что это может вызвать нежелательные эффекты. Когда было принято решение о прекращении лечения, это должно происходить постепенно.

Резкая отмена

После резкого прекращения лечения или снижения дозы могут наблюдать следующие симптомы, однако, не следует их воспринимать как проявления абстинентного синдрома, характерного, например для бензодиазепинов: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, нервозность, беспокойство и обострение основной депрессии или рецидив депрессивного расстройства.

Побочное действие

Наблюдающиеся нежелательные явления обычно слабо выражены и транзиторны, исчезают при продолжении приема мапротилина или снижения его

дозы. Они не всегда четко коррелируют с концентрацией активного вещества в плазме крови или с дозой препарата. Часто возникают трудности при дифференциальной диагностике определенных нежелательных явлений и симптомов депрессии: чувства усталости, нарушения сна, ажитации, тревоги, сухости во рту; запор.

При развитии серьезных нежелательных явлений, например, со стороны центральной нервной системы, мапротилин следует отменить.

Лица пожилого возраста особенно чувствительны к холиноблокирующим эффектам мапротилина, а также его воздействию на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. У пациентов пожилого возраста со сниженной способностью метаболизировать и выводить лекарственные препараты увеличивается риск значительного повышения концентрации активного вещества в плазме крови при применении препарата в терапевтических дозах.

Ниже приведены нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении как мапротилина, так и трициклических антидепрессантов, перечисленные по частоте, начиная с самых частых. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000, < 1/100$); редко ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$), частота не известна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения.

Со стороны эндокринной системы: очень редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Со стороны обмена веществ: часто - повышение аппетита, повышение массы тел; очень редко - гипонатриемия.

Со стороны психики: часто - беспокойство, тревога, ажитация, маниакальные расстройства, нарушение либидо, агрессивность, нарушение сна, бессонница, ночные кошмары, усиление симптомов депрессии; редко - угнетение сознания различной степени, делириозные расстройства, галлюцинации (пре-

имущественно у пациентов пожилого возраста), повышенная возбудимость; очень редко - активация симптомов психоза, деперсонализация; частота не известна – суицидальные мысли или поведение (сообщалось о случаях суицидальных мыслей и поведения во время или сразу после прекращения лечения мапротилином).

Со стороны нервной системы: очень часто - сонливость, головокружение, головная боль, тремор, миоклонус; часто - седативный эффект, снижение памяти, нарушение внимания, парестезия, дизартрия; редко - судороги, акатизия, атаксия; очень редко - дискинезия, нарушения координации движений, обморок, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов зрения: часто - «затуманивание» зрения, нарушения аккомодации.

Со стороны органов органа слуха и лабиринтные нарушения: очень редко - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто - синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения; редко - аритмии; очень редко - нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, блокада ножек пучка Гиса, изменения интервала PQ), увеличение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, тахикардия типа пируэт (torsade des pointes).

Нарушения со стороны сосудов: часто - ортостатическая гипотензия, «приливы» (ощущение жара).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко - аллергический альвеолит (с эозинофилией или без неё), интерстициальные заболевания легких (включая подострый интерстициальный пневмонит), бронхоспазм, заложенность носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - сухость во рту; часто - тошнота, рвота, дискомфорт в животе, запор; редко - диарея; очень редко - стоматит, кариес.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит, сопровождающийся или не сопровождающийся желтухой.

Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей: часто - аллергический дерматит, сыпь, крапивница, фотосенсибилизация, гипергидроз; очень редко - зуд, кожный васкулит, алопеция, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пурпура.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - нарушения мочеиспускания; очень редко - задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - эректильная дисфункция; очень редко - гипертрофия молочной железы (гинекомастия), галакторея; частота неизвестна – сексуальная дисфункция.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: очень часто - утомляемость; часто - лихорадка; очень редко - отеки (местные или общие).

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто - электрокардиографические нарушения (например, изменение сегмента ST и зубца T), повышение внутриглазного давления; редко - выраженное увеличение артериального давления, отклонения функциональных печеночных проб; очень редко - нарушения на электроэнцефалограмме, удлинения интервала QT электрокардиограмме.

Прочие: очень редко – падения.

Проявление синдрома «отмены»

После внезапной отмены или быстрого снижения дозы препарата нечасто возникают следующие симптомы, которые не следует рассматривать как зависимость: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, повышенная возбудимость, тревога, усиление депрессии или рецидив депрессивных нарушений настроения.

Переломы костей

У пациентов в возрасте >50 лет, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты, отмечался повышенный риск переломов, механизм возникновения которого не известен.

Меры предосторожности

Антиаритмические средства

Антиаритмические препараты, которые являются сильными ингибиторами CYP2D6, такие как хинидин и пропafenон, не должны назначаться совместно с мапротилином. В зависимости от дозы хинидина возможен синергизм антихолинергического эффекта при совместном приеме с мапротилином.

Судороги

При применении мапротилина в терапевтических дозах у пациентов без указаний на судорожную активность в анамнезе в редких случаях наблюдалось развитие судорог. В отдельных случаях у данных пациентов отмечались факторы, способствующие развитию судорог (например, одновременное применение препаратов, снижающих порог судорожной готовности). Риск развития судорог может повышаться при одновременном применении мапротилина с антипсихотическими препаратами (например, производные фенотиазина, рисперидон), при резкой отмене одновременного с мапротилином приема бензодиазепинов или в случае быстрого повышения рекомендуемой дозы мапротилина. Хотя четкой причинно-следственной связи между применением мапротилина и развитием судорог не установлено, для снижения риска возникновения судорог следует начинать лечение мапротилином с небольшой дозы; сохранять начальную дозу неизменной в течение 2-х недель; проводить медленное и постепенное повышение дозы; использовать минимальную эффективную дозу препарата для длительной поддерживающей терапии; осторожно подбирать дозу лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности (например, производных фенотиазина) или избегать их одновременного применения с мапротилином, избегать резкой отмены приема бензодиазепинов при одновременном применении с мапротилином.

Сердечно-сосудистые заболевания

Известны сообщения о том, что трициклические и тетрациклические антидепрессанты могут вызывать аритмии, синусовую тахикардию и замедление внутрисердечной проводимости. Очень редко сообщалось о случаях желудоч-

ковой тахикардии, фибрилляции желудочков, тахикардий типа «Виртуэт»), некоторые из этих случаев имели летальный исход. В связи с этим требуется осторожность при назначении указанных препаратов пациентам пожилого возраста и пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе, с инфарктом миокарда в анамнезе, аритмиями и/или ишемической болезнью сердца. Этим пациентам, особенно при длительном лечении антидепрессантами, показан регулярный контроль функции сердца, включая ЭКГ. Пациентам, подверженным ортостатической гипотензии, следует регулярно измерять артериальное давление.

Психотические реакции

У больных шизофренией на фоне терапии трициклическими антидепрессантами возможно обострение психотической симптоматики. Подобно трициклическим антидепрессантам риск развития такого осложнения следует учитывать и при назначении мапротилина. У пациентов с циклическими биполярными расстройствами на фоне терапии трициклическими антидепрессантами в период депрессивной фазы заболевания, имели место гипоманиакальные или маниакальные эпизоды. Подобно трициклическим антидепрессантам в таких случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы мапротилина, вплоть до его отмены, и в назначении антипсихотического средства. Совместное применение с антипсихотическими препаратами (фенотиазины, рисперидон) может привести к повышенному уровню мапротилина в крови, снижению порога судорожной готовности и судорогам. Комбинация с тиоридазином, ингибитором CYP2D6, может приводить к аритмиям. Таким образом может потребоваться коррекция дозы.

Мапротилин, как и трициклические антидепрессанты может провоцировать развитие лекарственных (делириозных) психозов, у предрасположенных пациентов и у больных пожилого возраста, особенно в ночное время. Психозы обычно купируются самостоятельно через несколько дней после отмены препарата.

Пациенты принимающие мапротилин должны быть предупреждены о

усилении действия алкоголя, барбитуратов, и других препаратов угнетающих активность центральной нервной системы.

Клиническое ухудшение и суицид/суицидальные мысли

При тяжелых депрессиях повышенный риск суицидальных действий может сохраняться вплоть до наступления значительной ремиссии. У пациентов с депрессией, как у взрослых, так и у детей, может наблюдаться усиление депрессии и/или суицидального поведения или других психопатологических симптомов в независимости от того, получают они терапию антидепрессантами или нет. В краткосрочных исследованиях у детей, подростков и взрослых в возрасте менее 25 лет с депрессиями и другими психиатрическими нарушениями показано, что антидепрессанты увеличивали риска суицидальных мыслей и суицидального поведения. В редких случаях антидепрессанты могут обуславливать обострение суицидальных намерений (тенденций).

В одном из исследований в группе пациентов, получавших профилактическое лечение мапротилином по поводу монополярной депрессии, было выявлено усиление суицидального поведения.

У таких пациентов следует рассматривать возможность изменения режима терапии, включая возможную отмену мапротилина, особенно, если такие изменения ярко выражены, появились внезапно или не наблюдались у пациента до назначения препарата.

Семьи и опекуны пациентов, получающих антидепрессанты по различным показаниям, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за пациентом из-за риска возникновения других психопатологических симптомов, включая суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащим врачам.

С целью снижения риска передозировки в рецепте следует указывать минимальное количество препарата, необходимое для соблюдения адекватного режима терапии.

Гипогликемия

Совместное применение мапротилина с производными сульфонилмоче-

вины для приема внутрь или с инсулином может потенцировать их гипогликемическое действие. Пациентов с сахарным диабетом необходимо проводить регулярный контроль концентрации глюкозы в крови как в начале терапии мапротилином, так и по ее окончании.

Число лейкоцитов

Хотя известны лишь отдельные сообщения ~~об изменениях числа лейко-~~цитов в периферической крови во время лечения препаратом, тем не менее, необходимы периодический контроль этого показателя и настороженность в отношении таких симптомов, как лихорадка и боли в горле. Выполнение этих рекомендаций особенно актуально в первые месяцы лечения и при длительной терапии мапротилином.

Анестезия

Перед проведением общей или местной анестезии следует предупреждать анестезиолога о том, что пациент получает мапротилин. Продолжение лечения мапротилином представляется более безопасным по сравнению с теми нарушениями, которые могут возникнуть вследствие внезапной отмены препарата перед операцией.

Особые случаи и долгосрочная терапия

Во время длительной терапии мапротилином рекомендуется регулярно контролировать показатели функции печени и почек.

Мапротилин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на повышение внутриглазного давления, тяжелые хронические запоры или на задержку оттока мочи, особенно при гиперплазии предстательной железы.

Поскольку мапротилин проявляет некоторые свойства, присущие трициклическим антидепрессантам, следует учитывать, что трициклические антидепрессанты могут способствовать развитию паралитической кишечной непроходимости, особенно у пациентов пожилого возраста или у пациентов, находящихся в стационаре. Поэтому, в случае возникновения запора у пациента необходимо принять соответствующие меры. На фоне терапии препаратом мапро-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тилин нельзя исключить характерное для трициклических антидепрессантов м-холиноблокирующее действие: снижение слезоотделения и относительное увеличение количества слизи в составе слезной жидкости, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Мапротилин следует применять с осторожностью у пациентов с гипертиреозом, а также у тех, кто принимает препараты гормонов щитовидной железы (возможно повышение частоты побочных реакций со стороны сердца).

При длительном лечении антидепрессантами сообщалось об учащении случаев кариеса зубов. В связи с этим при длительной терапии рекомендуются систематические осмотры стоматолога.

Не рекомендуется совместное применение с клонидином, гуанфацином, альфа- или бета-миметиками (адреналин, норадреналин или допамин, назначаемые парентерально).

Мапротилин может увеличить светочувствительность к солнечному свету. Даже небольшое пребывание на солнце может вызвать кожную сыпь, зуд, покраснение или изменение цвета кожи. В случае прямого воздействия солнечного света, пациенты должны использовать солнечные очки и подходящую одежду.

Прекращение лечения

Следует избегать резкого прекращения лечения или резкого уменьшения дозировки в связи с возможными побочными реакциями. Если решение об отмене лечения принято, следует постепенно уменьшать дозировку так быстро, как это возможно, но следует иметь в виду, что резкая отмена препарата связана с определенными симптомами.

Лактоза

Мапротилин таблетки содержат лактозу моногидрат. Препарат нельзя применять в случае редко встречающейся врожденной непереносимости галактозы, недостаточности лактазы или мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы CYP2D6

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При приеме мапротилина в комбинации с ингибиторами изофермента CYP2D6 у пациентов с фенотипом быстрого ацетилятора дебризохина возможно увеличение концентрации мапротилина до 3,5 раз (т.е. проявление фенотипа медленного ацетилятора дебризохина).

Лекарственные средства удлиняющие QT интервал

Необходимо соблюдать осторожность при совместном назначении мапротилина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (например некоторые антипсихотические препараты и антибиотики), из-за повышенного риска возникновения желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию и полиморфную желудочковую аритмию типа «пируэт» (torsade de points), особенно у пациентов с факторами риска. Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению других лекарственных средств назначаемых совместно, в отношении их эффекта на QT интервал.

Ингибиторы MAO

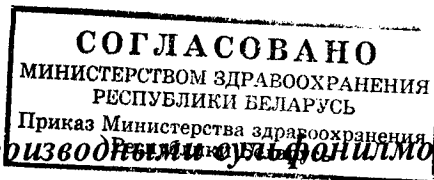
Ингибиторы моноаминооксидазы (MAO), которые являются мощными ингибиторами CYP2D6 «in vivo», такие как моклобемид, противопоказаны для совместного применения с мапротилином. Мапротилин противопоказан в течение 14 дней после отмены ингибиторов моноаминооксидазы (MAO), в связи с возможным риском выраженных лекарственных взаимодействий, ведущих к развитию гиперпирексии, тремора, генерализованных клонических судорог, делирия, возможного летального исхода. Такому же правилу следуют в том случае, если ингибиторы MAO назначаются после предшествующей терапии мапротилином.

Антиаритмические средства

Антиаритмические средства, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6, к примеру, хинидин и пропафенон, не следует принимать в комбинации с мапротилином. М-холиноблокирующее действие хинидина может быть синергично действию мапротилина, и его выраженность зависит от доз этих препаратов.

Сахароснижающие препараты

Совместное применение мапротилина с *производными сульфанилмочевин* для приема внутрь или с *инсулином* может потенцировать их гипогликемическое действие. У больных сахарным диабетом необходимо проводить регулярный контроль концентрации глюкозы в крови как в начале терапии мапротилином, так и по ее окончании.



Антипсихотические препараты

Одновременное применение мапротилина с антипсихотическими средствами (например, производными фенотиазина, рисперидоном) может привести к повышению концентрации мапротилина в плазме, снижению порога судорожной готовности и развитию судорог. Совместное применение мапротилина с ингибитором изофермента CYP2D6 тиоридазином может приводить к развитию тяжелых аритмий, при этом может потребоваться изменение дозы. При одновременном применении мапротилина с антипсихотическими препаратами может потребоваться коррекция доз обоих препаратов.

Антикоагулянты

Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагулянтный эффект кумарина, возможно из-за уменьшения его метаболизма в печени или уменьшения кишечной моторики. Нет доказательств способности мапротилина ингибировать метаболизм антикоагулянтов, таких как варфарин, активный S-энантиомер которого метаболизируется изоферментом CYP2C9, однако рекомендуется тщательно контролировать содержание протромбина в плазме при указанной комбинации.

Антихолинергические препараты

Мапротилин может потенцировать действие *лекарственных средств, обладающих м-холиноблокирующими свойствами* (например, производными фенотиазина, антипаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, антигистаминных препаратов), на зрачок глаза, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь.

Антигипертензивные препараты

Одновременное применение мапротилина с бета-адреноблокаторами, ко-

торые являются ингибиторами изофермента CYP2D6, такими как пропранолол, может привести к увеличению концентрации мапротилина в плазме. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию мапротилина в плазме, и при необходимости корректировать дозу. Мапротилин может снижать (или даже полностью блокировать) антигипертензивное действие лекарственных средств с адреноблокирующими свойствами, как гуанетидин, бетанидин, резерпин, клонидин и метилдопа. У пациентов, принимающих мапротилин, для лечения артериальной гипертензии следует применять лекарственные средства других классов (например, диуретики, вазодилататоры или бета - адреноблокаторы, не подвергающиеся выраженной биотрансформации). Внезапная отмена мапротилина может привести к выраженному снижению артериального давления (АД).

Симпатомиметики

Мапротилин может потенцировать сердечно-сосудистые эффекты симпатомиметических средств, таких как эпинефрин, норэпинефрин, изопреналин, эфедрин и фенилэфрин, входящих в состав капель в нос или местных анестетиков (например, использующихся в стоматологии). В таких ситуациях требуется внимательное наблюдение за пациентами (контроль АД, сердечного ритма) и тщательный подбор дозы препаратов.

Препараты, обладающие *угнетающим* влиянием на ЦНС

Пациентов, принимающих мапротилин, следует предупреждать о том, что их реакция на алкоголь, барбитураты и другие средства, обладающие *угнетающим влиянием на ЦНС*, может оказаться более выраженной.

Бензодиазепины

Одновременное применение мапротилина и бензодиазепинов может приводить к усилению седативного действия.

Метилфенидат

Метилфенидат может приводить к повышению концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови и усилению их действия, в связи с чем может возникнуть необходимость в коррекции дозы обоих препаратов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Одновременное применение мапротилина с селективными ингибиторами обратного нейронального захвата серотонина, которые являются ингибиторами изофермента CYP2D6, такими как флуоксетин или флувоксамин, который также ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 и CYP1A2, пароксетин, сертралин или циталопрам, может привести к значительному повышению концентрации мапротилина в крови и к развитию соответствующих нежелательных явлений. Вследствие длительного периода полувыведения флуоксетина и флувоксамина этот эффект может сохраняться длительно. В таких случаях может потребоваться коррекция дозы препаратов.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Показано, что блокатор H₂-гистаминовых рецепторов циметидин (ингибитор микросомальных ферментов печени P450, включая изоферменты CYP2D6 и CYP3A4) ингибирует метаболизм некоторых трициклических антидепрессантов, что приводит к повышению их концентрации в крови и увеличению частоты нежелательных явлений (сухость во рту, нарушения зрения). Несмотря на отсутствие данных о взаимодействии циметидина с мапротилином, нельзя исключать необходимость снижения дозы мапротилина в случае их одновременного применения.

Пероральные противогрибковые препараты, тербинафин

При применении мапротилина вместе с тербинафином (противогрибковый препарат, мощный ингибитор изофермента CYP2D6) может отмечаться повышение концентрации мапротилина в плазме крови, требующее коррекции дозы мапротилина.

Влияние индукторов цитохрома P450 на метаболизм мапротилина

Мапротилин метаболизируется преимущественно изоферментом CYP2D6 и в некоторой степени изоферментом CYP1A2. Эффекта индукции в отношении изофермента CYP2D6 не выявлено, однако одновременное применение мапротилина с веществами, индуцирующими изофермент CYP1A2, может привести к увеличению образования десметилмапротилина и снижению эффективности

мапротилина. При приеме мапротилина в комбинации с трициклическими микро- ферментов печени, особенно метаболизирующих трициклические антидепрессанты, таких как изоферменты CYP3A4, CYP2C19, и/или CYP1A2 (напр., рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), может потребоваться коррекция дозы мапротилина.

Оральные контрацептивы

Сообщалось об отдельных случаях взаимодействия трициклических антидепрессантов с препаратами эстрогенов, в результате чего наблюдалось снижение антидепрессивного эффекта и/или увеличение нежелательных эффектов трициклических антидепрессантов. Значимость этих взаимодействий не известна, гормональные контрацептивы не влияют на уровень мапротилина в крови.

Другие взаимодействия

Возможно взаимодействие при совместном применении с антиретровирусными препаратами, антипротозойными средствами (хинин), дигидроэрготамином, дисульфирамом и миорелаксантами (баклофен). Повышенный уровень мапротилина в крови может наблюдаться при совместном применении с антиретровирусными препаратами, так как они могут ингибировать изофермент CYP2D6. Подобным образом, хинин, который ингибирует CYP2D6, не должен применяться совместно с мапротилином из-за повышенного риска возникновения аритмии. Дисульфирам может снижать метаболизм мапротилина, таким образом необходимо следить за уровнем мапротилина в крови при совместном приеме с дисульфирамом. Мапротилин может увеличивать эффект миорелаксантов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

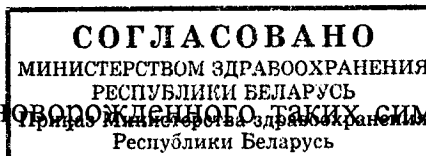
Фертильность

Нет особых указаний.

Беременность

В экспериментальных исследованиях на животных показано, что мапротилин не оказывает тератогенного и мутагенного действия, не вызывает нарушений фертильности и не оказывал отрицательного влияния на плод. Однако

безопасность применения препарата у человека в период беременности до настоящего времени не установлена. Имеются отдельные сообщения о возможной взаимосвязи между применением мапротилина и нежелательным воздействием на плод человека. Не следует применять мапротилин при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.



С целью предупреждения развития у новорожденного таких симптомов, как одышка, летаргия, раздражительность, тахикардия, выраженное снижение АД, судороги, нервное возбуждение и гипотермия, мапротилин следует отменить, по крайней мере, за 7 недель до предполагаемого дня родов (при условии, что состояние пациентки это позволяет).

Грудное вскармливание

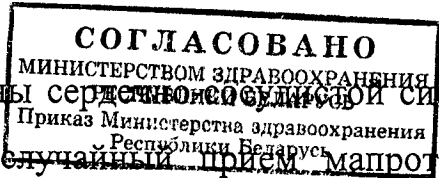
Мапротилин проникает в грудное молоко. После приема мапротилина в суточной дозе 150 мг в течение 5 дней концентрация мапротилина в грудном молоке превышает концентрацию в плазме в 1,3-1,5 раза. Хотя данных о развитии нежелательных явлений у новорожденных при применении у кормящих матерей мапротилина нет, пациенткам, получающим лечение мапротилином следует прекратить кормление грудью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует предупредить пациентов о том, что на фоне применения мапротилина может возникнуть «затуманивание» зрения, головокружение, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, в этом случае не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами и заниматься потенциально опасными видами деятельности. Также следует предупредить пациентов о том, что алкоголь или другие лекарственные препараты могут усилить данные эффекты.

Передозировка

Симптомы передозировки мапротилина, принятого внутрь, сходны с симптомами передозировки трициклических антидепрессантов. Главными



осложнениями являются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и неврологические расстройства. У детей случайный прием мапротилина внутрь должен расцениваться как тяжелое и грозящее летальным исходом состояние независимо от величины дозы.

Симптомы передозировки обычно появляются в течении 4 часов после приема мапротилина и достигают максимальной выраженности через 24 часа. Вследствие замедленного всасывания (м-холиноблокирующий эффект), длительного периода полувыведения и гепатоэнтеральной рециркуляции мапротилина, риск для жизни пациента сохраняется в течение 4-6 дней.

Симптомы передозировки:

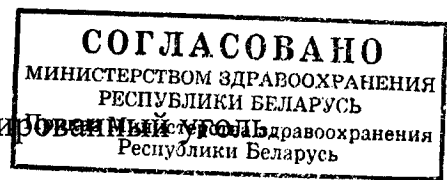
Со стороны центральной нервной системы: сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, возбуждение, усиление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетонидные движения, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД, тахикардия, аритмии, нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, тахикардия типа пируэт (torsade des pointes), остановка сердца, которые могут привести к летальному исходу.

Кроме того, возможны угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, повышенная потливость, олигурия или анурия.

Лечение. Специфического антидота не существует, лечение является в основном симптоматическим и поддерживающим. Пациенты при подозрении на передозировку препарата, особенно дети, должны быть госпитализированы и находиться под строгим медицинским наблюдением не менее 72 часов.

Следует как можно быстрее провести промывание желудка или, если пациент в сознании, вызвать рвоту. Если пациент без сознания, перед началом промывания желудка следует провести интубацию трахеи, не вызывая рвоту. Указанные мероприятия рекомендуется проводить в течение 12 часов и даже более после передозировки, так как м-холиноблокирующее действие препарата может замедлять эвакуацию содержимого из желудка. Для замедления всасы-



вания мапротилина можно использовать активированный уголь

Лечение основывается на применении современных методов интенсивной терапии под постоянным контролем функций сердца, газового и электролитного состава крови. При необходимости применяют противосудорожную терапию, искусственную вентиляцию легких и другие методы реанимации. Применение физостигмина может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судороги. В связи с чем использование физостигмина при передозировке мапротилином не рекомендуется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, так как концентрации мапротилина в плазме крови невелики.

Ощелачивание крови с помощью натрия бикарбоната или натрия лактата оказалось успешным в лечении кардиологических осложнений. Рекомендуется выполнение химико-токсикологического исследования крови.

Упаковка

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем по медицинскому применению помещают в пачку из картона (упаковка №10х3).

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь. Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177)735612,731156.