**ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ**

(информация для пациентов)

**ЛАДИСАН®****Международное непатентованное название:** *МАПРОТИЛИН*

Таблетки, покрытые оболочкой

**Описание:**

*Таблетки 25 мг:* таблетки, покрытые оболочкой, оранжево-коричневого цвета, круглой формы, с обозначением «PLIVA» на одной стороне.

**Состав:**

1 таблетка по 25 мг содержит: 25 мг мапротилина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества: лактоза, кукурузный крахмал, фосфат кальция, кремния диоксид коллоидный безводный, желатин, тальк, магния стеарат, гипромеллоза, полисорбат 80, диоксид титана (E 171), красный и желтый оксид железа (E 172).

**Клинико-фармакологическая группа:**

Антидепрессанты. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.

Код АТХ: N06AA21.

**Фармакологическое действие**

Ладисан в качестве активного вещества содержит мапротилин, который является тетрациклическим антидепрессантом. Оказывает выраженное и селективное ингибирующее действие на обратный захват норадреналина пресинаптическими нейронами коры головного мозга, но почти не оказывает ингибирующего влияния на повторный захват серотонина. Мапротилин имеет слабо или умеренно выраженное сродство к центральным  $\alpha_1$ -адренорецепторам; оказывает умеренно выраженное антихолинергическое действие и ингибирующее действие на гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы.

Считается, что в механизме действия препарата при его длительном применении также имеют значение изменения функционального состояния нейроэндокринной системы (гормон роста, мелатонин, эндорфинергическая система) и/или системы нейромедиаторов (норадреналин, серотонин, GABA).

**Фармакокинетика***Всасывание*

После однократного приема таблетки, покрытой оболочкой, мапротилина гидрохлорид медленно, но полностью абсорбируется. Средняя величина абсолютной биодоступности составляет 66-70%. После однократного приема внутрь препарата в дозе 50 мг C<sub>max</sub> в крови составляет 48-150 нмоль/л (13-47 нг/мл) и достигается в пределах 8 ч.

При применении Ладисана внутрь в дозе 150 мг/сут равновесная концентрация мапротилина в крови достигается на второй неделе лечения и составляет 320-1270 нмоль/л (100-400 нг/мл), независимо от того, применяется ли вся суточная доза однократно или в 3 приема. Значения равновесной концентрации находятся в линейной зависимости от величины дозы препарата, хотя у отдельных пациентов они в значительной степени варьируют.

#### *Распределение*

Коэффициент распределения мапротилина между цельной кровью и плазмой составляет 1.7. Средний объем распределения составляет 23-27 л/кг. Связывание мапротилина с белками плазмы составляет 88-90%, независимо от возраста пациента и характера заболевания. Концентрация мапротилина в спинномозговой жидкости составляет 2-13% от концентрации в сыворотке крови.

#### *Метаболизм*

Мапротилина гидрохлорид в значительной степени метаболизируется, только 2-4% от принятой дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде.

Основным метаболитом является фармакологически активное десметиловое производное. Несколько гидроксилированных и/или метоксилированных метаболитов имеют незначительное значение; они выводятся с мочой в виде конъюгатов.

#### *Выведение*

Период полувыведения мапротилина составляет в среднем 43-45 ч. Величина общего клиренса варьирует от 510 до 570 мл/мин. После приема однократной дозы препарата ее выведение происходит в пределах 21 дня: 2/3 дозы - с мочой (в неизменном виде или в виде конъюгатов) и около 1/3 - с калом.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

При применении препарата в одной и той же дозе у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) равновесная концентрация активного вещества в крови выше, чем у пациентов молодого возраста; период полувыведения продолжительнее; суточная доза Ладисана поэтому должна быть уменьшена вдвое. При нарушении функции почек (значения клиренса креатинина 24-37 мл/мин) период полувыведения мапротилина изменяется незначительно, при условии, что функция печени нормальная. Выведение метаболитов почками уменьшается, но это компенсируется увеличением выведения с желчью.

#### **Доклинические данные по безопасности**

Исследования на животных не выявили неблагоприятного воздействия мапротилина на плод.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Не было выявлено канцерогенное действие препарата при использовании высоких доз препарата в течение года. Также не было никаких доказательств мутагенности у потомства мышей при применении доз, до 60 раз превышающих рекомендуемую для людей.

#### **Показания к применению**

Ладисан применяется при депрессиях и депрессивных состояниях различного характера.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к мапротилину или любым другим компонентам препарата.

Повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам.

Эпилепсия и заболевания, сопровождающиеся судорожным синдромом или сниженным порогом судорожной готовности (например, повреждения головного мозга различной этиологии, алкоголизм).

Острая стадия инфаркта миокарда и нарушения внутрисердечной проводимости, включая синдром врожденного удлинения интервала QT.

Выраженные нарушения функции печени или почек.

Закрытоугольная глаукома.

Задержка оттока мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы).

Одновременное лечение ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), а также в течение 14 дней после прекращения приема ингибиторов МАО.

Острое отравление алкоголем, снотворными или психотропными средствами.

Одновременный приём антиаритмических препаратов, таких как хинидин и пропafenон.

Острый бред или мания.

Пилоростеноз.

Паралитическая кишечная непроходимость.

Серьезные нелеченые нарушения кровообращения.

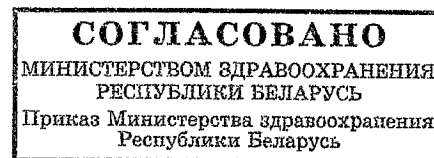
Период лактации (лечение должно быть прекращено).

#### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза находится в интервале между 75 мг и 150 мг в сутки. В зависимости от тяжести симптомов, переносимости и эффекта лечения, можно начать с суточной дозы 25 мг (от одного до трех раз в сутки), или 75 мг (один раз в сутки), а затем дозу можно постепенно повышать до эффективной дозы. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу в 150 мг.

Дозы следует подбирать индивидуально в зависимости от состояния больного.

Например, вечернюю дозу можно повысить за счет снижения дневной дозы или, альтернативно, суточную дозу назначить в один прием - предпочтительно вечером. При



достижении значительного улучшения можно сделать попытку снижения дозы, однако в случае повторного усиления признаков депрессии необходимо вернуться к прежнему режиму дозировки.

По возможности следует стремиться к достижению терапевтического эффекта самой минимальной эффективной дозой и лишь при неэффективности постепенно повышать ее.

Ладисан таблетки, покрытые оболочкой, следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

#### Применение при нарушении функции печени:

У пациентов с легкой или умеренной степенью печеночной недостаточности препарат следует применять с осторожностью. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью применение противопоказано.

#### Применение при нарушении функции почек:

Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью применение противопоказано.

#### Применение у лиц пожилого возраста (старше 60 лет)

В целом рекомендуется применение меньших доз Ладисана. Начальная доза составляет 25 мг 1 раз/сут. При необходимости суточная доза препарата может быть постепенно, каждый раз на небольшую величину, повышена до 75 мг (по 25 мг 3 раза/сут или по 75 мг 1 раз/сут) в зависимости от переносимости и эффекта лечения.

#### Применение у детей и подростков (до 18 лет)

Не было получено данных о безопасности и эффективности мапротилина у детей и подростков. Поэтому прием Ладисана в этой возрастной группе не рекомендуется.

#### Прекращение лечения:

Следует избегать резкой отмены препарата или быстрого снижения дозы.

#### **Побочные эффекты**

Побочные эффекты обычно незначительны и имеют временный характер, обычно исчезают при продолжении терапии или после снижения дозы.

Не всегда имеет место корреляция побочных эффектов с уровнями препарата в плазме или дозы. Часто определенные побочные эффекты трудно отличить от симптомов депрессии, таких как усталость, нарушения сна, возбуждение, тревога, запор или сухость во рту.

В случае появления серьезных побочных эффектов неврологической или психиатрической природы необходимо прекратить прием мапротилина.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Пациенты пожилого возраста особенно восприимчивы к антихолинергическим, неврологическим, психиатрическим или сердечно-сосудистым эффектам. Метаболизм и выведение препарата у пожилых пациентов могут быть замедлены и привести к увеличению концентрации в плазме.

Ниже приведены побочные эффекты, которые могут развиваться как при применении Ладисана, так и трициклических антидепрессантов вообще.

Побочные эффекты классифицируются в зависимости от частоты как:

Очень часто > 1/10 (> 10%); часто > 1/100 и <1/10 (> 1% и <10%); нечасто >1/1000 и <1/100 (> 0,1% и <1%); редко > 1/10000 и <1/1000 (> 0,01% и <0,1%); очень редко <1/10000 (<0,01%) и неизвестно (не могут быть оценены на основании имеющихся данных).

#### *Инфекции и инвазии*

очень редко: кариес.

#### *Со стороны системы кроветворения*

очень редко: лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения.

#### *Со стороны эндокринной системы и обмена веществ*

очень редко: синдром неадекватной секреции АДГ, гипогликемия;

редко: нарушение регулирования глюкозы.

#### *Нарушения метаболизма и питания*

часто: повышенный аппетит, увеличение веса; очень редко: гипонатриемия.

#### *Психические нарушения*

часто: беспокойство, чувство тревоги, возбуждение, расстройства либидо, агрессия, нарушения сна, бессонница, кошмары, ухудшение депрессии;

редко: делирий, спутанность сознания, галлюцинации (особенно у пожилых людей), нервозность, гипомании, мании, психозы;

очень редко: активация психотических симптомов, деперсонализация;

не известно: суицидальные мысли и поведение.

#### *Со стороны нервной системы*

очень часто: сонливость, головокружение, тремор, миоклонус;

часто: седативный эффект в дневное время, снижение памяти, нарушение внимания, парестезии, головная боль, тремор, головокружение;

редко: судороги, акатизия, атаксия, дизартрия, экстрапирамидные симптомы;

очень редко: дискинезия, нарушение координации, обмороки, нарушение вкусовых ощущений, периферическая нейропатия.

#### *Со стороны органов зрения*

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

часто: затуманенность зрения;

редко: нарушение зрительной аккомодации.

*Со стороны органов слуха и лабиринта*

очень редко: звон в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

часто: синусовая тахикардия, сердцебиение, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, изменения в ST и зубца T), ортостатическая гипотензия, приливы (ощущение жара);

редко: аритмия, сердцебиение, обмороки, повышение АД;

очень редко: нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, блокада ножек пучка Гиса, изменения интервала PQ), увеличение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия типа пируэт (torsade de pointes).

*Со стороны дыхательной системы:*

очень редко: аллергический альвеолит с эозинофилией или без нее, бронхоспазм, заложенность носа.

*Со стороны пищеварительной системы:*

очень часто: сухость во рту;

часто: тошнота, рвота, дискомфорт в животе, запор;

редко: диарея;

очень редко: стоматит.

*Со стороны гепатобилиарной системы*

редко: гепатит (с желтухой или без).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

часто: дерматит, аллергические высыпания, крапивница, светочувствительность, гипергидроз;

очень редко: зуд, кожный васкулит, алопеция, эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани*

часто: мышечная слабость.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:*

часто: расстройства мочеиспускания;

редко: задержка мочи.

*Со стороны репродуктивной системы*



часто: эректильная дисфункция;

очень редко: увеличение молочных желез (гинекомастия), галакторея.

не известно: сексуальная дисфункция.

*Общие нарушения и местные реакции*

часто: усталость;

редко: гипертермия;

очень редко: отек (местный или генерализованный).

*Со стороны лабораторных показателей*

редко: отклонение от нормы значений тестов функции печени;

очень редко: повышение активности печеночных ферментов, нарушение ЭЭГ.

\* Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были зарегистрированы во время приема мапротилина или сразу после прекращения лечения.

*Симптомы отмены*

Несмотря на то, что зависимость не установлена, после резкой отмены препарата или понижение дозы иногда могут возникнуть следующие симптомы: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, бессонница, головная боль, нервозность, тревога, ухудшение основной депрессии или возврат депрессивного настроения.

*Особые группы пациентов*

Эпидемиологические исследования, проведенные в основном у пациентов в возрасте 50 лет и старше, показывают повышенный риск возникновения переломов у пациентов, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты. Механизм возникновения риска неизвестен.

*Сообщение о нежелательных реакциях*

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

**Меры предосторожности**

Суицид/мысли о самоубийстве или клиническое ухудшение

При тяжелых депрессиях всегда повышен риск суицидальных действий, который может сохраняться вплоть до наступления ремиссии. Поскольку в течение первых нескольких

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

недель лечения или более может не произойти улучшение симптомов, необходимо тщательное наблюдение за пациентами в этот период.

Известно, что риск суицидальных мыслей или попыток самоубийства увеличивается у пациентов, у которых были суицидальные действия в анамнезе или суицидальные мысли до начала лечения, поэтому необходим тщательный контроль таких пациентов в ходе приема препарата. В мета-анализе плацебо-контролируемых клинических испытаний, проведенных на взрослых пациентах с психиатрическими расстройствами, существует повышенный риск суицидального поведения у пациентов моложе 25 лет, принимающих антидепрессанты по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Тщательное наблюдение необходимо во время лечения, особенно в начале лечения и после изменения дозы. Пациенты (а также их наблюдатели) должны быть предупреждены о необходимости контроля за симптомами клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслях о самоубийстве, необычном изменении в поведении. При возникновении таких симптомов следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

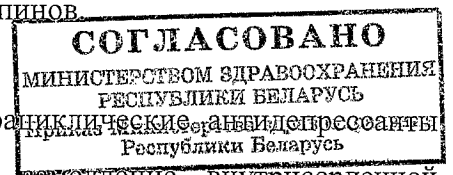
#### Судороги

Известны отдельные редкие сообщения о развитии судорог при использовании мапротилина в терапевтических дозах у больных, не имевших указаний в анамнезе на судороги. Иногда в этих случаях имели место факторы (например, одновременное применение лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности), действие которых могло приводить к развитию судорог. Риск развития судорог может повышаться при одновременном приеме фенотиазиновых производных, при внезапной отмене одновременно применявшихся бензодиазепинов или в случае быстрого повышения дозы мапротилина сверхобычно рекомендуемой.

Хотя четкой причинной связи не было выявлено, тем не менее очевидно, что риск возникновения судорог может быть уменьшен при соблюдении следующих рекомендаций: начинать лечение Ладисаном с небольшой дозы; сохранять начальную дозу неизменной в течение 2 недель и последующее повышение дозы проводить медленно, небольшими "шагами"; для длительного поддерживающего лечения использовать минимальную эффективную дозу; избегать одновременного применения лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности (например, фенотиазинов) или, если такие средства все-таки применяются, с большой осторожностью изменять их дозы; избегать быстрой отмены одновременно применявшихся бензодиазепинов.

#### Сердечные и сосудистые нарушения

Известны сообщения о том, что трициклические и тетрациклические антидепрессанты могут вызывать аритмии, синусовую тахикардию и замедление внутрисердечной





проводимости. В связи с этим требуется осторожность при назначении указанных препаратов больным пожилого возраста и пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. с инфарктом миокарда в анамнезе, аритмиями и/или ИБС. Этим пациентам, особенно при длительном лечении антидепрессантами, показан регулярный контроль функции сердца, включая ЭКГ. Пациентам, подверженным ортостатической гипотензии, следует регулярно измерять АД.

#### Другие психиатрические эффекты

У больных с шизофренией, принимавших трициклические антидепрессанты, иногда наблюдались обострения психотической симптоматики; риск развития такого осложнения следует учитывать и при назначении Ладисана. У больных с циклическими аффективными расстройствами, получавших трициклические антидепрессанты в период депрессивной фазы заболевания, имели место гипоманиакальные или маниакальные эпизоды. В таких случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы Ладисана, вплоть до его отмены, и в назначении антипсихотического средства.

Совместный прием с антипсихотическими препаратами (например, фенотиазины, рисперидон) может привести к повышению концентрации в плазме мапротилина, снижению судорожного порога и судорогам. Комбинации с ингибитором CYP2D6 тиоридазином может привести к серьезной сердечной аритмии. Трициклические антидепрессанты у предрасположенных пациентов и у пациентов пожилого возраста могут провоцировать развитие лекарственных (делириозных) психозов, особенно в ночное время; эти явления обычно проходят самостоятельно через несколько дней после отмены препарата.

#### Гипогликемия

Вероятность гипогликемии следует рассматривать у пациентов, получающих мапротилин одновременно с сульфонилмочевинной или инсулином. При начале или прекращении лечения мапротилином, должен быть тщательно проверен уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом.

#### Количество лейкоцитов

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

#### Анестезия

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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

#### Особые группы пациентов и долговременный прием

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

Ладисан следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на повышение внутриглазного давления или на задержку мочи, особенно при гипертрофии предстательной железы.

Трициклические антидепрессанты могут способствовать развитию паралитической кишечной непроходимости, преимущественно у пациентов пожилого возраста или у пациентов, находящихся в стационаре. Поэтому в случае возникновения запора у пациента необходимо принять соответствующие меры.

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

При длительном лечении антидепрессантами сообщалось об учащении кариеса зубов. В связи с этим при длительной терапии рекомендуется регулярный осмотр пациента стоматологом.

Вследствие антихолинергического действия трициклических антидепрессантов возможно снижение слезоотделения и относительное увеличение количества слизи в составе слезной жидкости, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

#### Прекращение лечения

Следует избегать внезапной отмены или резкого снижения дозы Ладисана, т.к. это может привести к побочным эффектам. В случае принятия решения об отмене Ладисана, дозу следует уменьшить, имея в виду, что резкое прекращение может быть связано с определенными симптомами.

Ладисан таблетки, покрытые оболочкой, содержат лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Lapp или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

#### Беременность и период лактации

В экспериментах на животных показано, что мапротилин не оказывает тератогенного или мутагенного действия; не вызывает нарушений фертильности или повреждений плода.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Минздрава Республики Беларусь

Однако безопасность применения препарата у человека при беременности пока не установлена. Имеются изолированные сообщения о возможной взаимосвязи между побочными действиями на человеческий плод и приемом мапротилина. Ладисан не следует назначать при беременности за исключением тех случаев, когда ожидаемый лечебный эффект в отношении матери отчетливо превосходит риск для плода.

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

Мапротилин проникает в грудное молоко. После приема Ладисана 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 в опубликованных сообщениях указывается, что мапротилин не приводит к развитию побочных эффектов у новорожденных, в период лактации следует прекращать либо прием препарата, либо грудное вскармливание.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие способы взаимодействия**

Одновременное применение ингибиторов CYP2D6 может привести к повышению концентрации мапротилина.

##### Ингибиторы MAO

Не рекомендуется назначать Ладисан в течение по крайней мере 14 дней после отмены ингибиторов MAO (риск выраженных лекарственных взаимодействий, ведущих к развитию гиперспирексии, тремора, генерализованных клонических судорог, делирия; возможен летальный исход). Такому же правилу следуют в том случае, если ингибиторы MAO назначаются после предшествующей терапии Ладисаном.

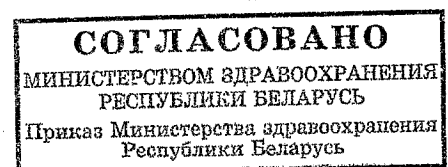
##### Антиаритмические средства

Не следует назначать Ладисан в комбинации с антиаритмическими средствами как ингибиторы CYP2D6 типа хинидина. Антихолинергическое действие хинидина может быть синергично действию мапротилина, и его выраженность зависит от доз этих препаратов.

##### Антидиабетические средства

Совместное применение Ладисана с производными сульфонилмочевины или инсулином может потенцировать их гипогликемическое действие. У больных сахарным диабетом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови как в начале терапии Ладисаном, так и по ее окончании.

##### Антипсихотические средства



Совместное применение антипсихотических препаратов (например, фенотиазинов, рисперидона) может привести к повышенной концентрации мапротилина в плазме, снижению судорожного порога и развитию судорог. Комбинация с ингибитором CYP2D6 тиоридазином может приводить к развитию тяжелых аритмий. Таким образом, необходимо корректировать дозу.

#### Антикоагулянты

Ладисан может усиливать антикоагулянтное действие кумариновых производных вследствие ингибирования их метаболизма в печени. В таких случаях следует тщательно мониторировать величину протромбинового времени, а при необходимости - снижать дозу антикоагулянта.

#### Антихолинергические средства

Ладисан может потенцировать действие лекарственных средств, обладающих антихолинергическими свойствами (например, фенотиазинов, антипаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, антигистаминных препаратов), на зрачок глаза, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь.

#### Антигипертензивные средства

Одновременное применение бета-блокаторов, которые являются ингибиторами CYP2D6, таких как пропранолол, может привести к увеличению концентрации в плазме мапротилина. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию препарата в плазме и коррекции дозы.

Ладисан может снижать (или даже полностью блокировать) антигипертензивное действие препаратов, влияющих на передачу адренергического возбуждения, таких как гуанетидин, бетанидин, резерпин, клонидин и альфаметилдопа. Следует иметь в виду, что внезапная отмена Ладисана может привести к выраженной артериальной гипотензии.

#### Симпатомиметики

Ладисан может потенцировать сердечно-сосудистые эффекты симпатомиметических средств, таких как адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин), изопреналин, эфедрин и фенилэфрин, в т.ч. и в тех случаях, когда они входят в состав капель в нос или местных анестетиков (например, использующихся в стоматологии). В таких ситуациях требуется внимательное наблюдение за больным (контроль АД, сердечного ритма) и тщательный подбор дозы препаратов.

#### Депрессоры ЦНС

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Бензодиазепины

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

Метилфенидат

Метилфенидат может увеличить плазменную концентрацию трициклических антидепрессантов и, таким образом, усилить их эффект. Возможно, будет необходимость корректировать дозу при совместном применении.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые являются ингибиторами CYP2D6, такие как флуоксетин, флувоксамин (также является ингибитором CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 и CYP1A2), пароксетин, сертралин или циталопрам, при совместном применении могут привести к повышению концентрации мапротилина в плазме с соответствующими побочными эффектами. В связи с длительным периодом полураспада флуоксетина и флувоксамина, этот эффект может быть продлен. Таким образом, возможно, возникнет необходимость в корректировке дозы Ладисана.

Антагонисты (H2)-рецепторов

Совместный прием антагонистов гистамин (H2)-рецепторов, циметидина (ингибитор нескольких P450, CYP2D6 в том числе и CYP3A4) подавляет метаболизм нескольких трициклических антидепрессантов, что приводит к увеличению плазменной концентрации последних и увеличивает частоту побочных эффектов (сухость во рту, нарушается зрение). Поэтому возможно будет необходимость в снижении дозы мапротилина при одновременном применении с циметидином.

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 препарата Ладисан. При приеме мапротилина в комбинации с индукторами микросомальных ферментов печени, особенно метаболизирующих трициклические антидепрессанты, таких как изоферменты CYP3A4, CYP2C19 и/или CYP1A2 (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), может потребоваться коррекция дозы препарата Ладисан.

Пероральные противогрибковые препараты, тербинафин

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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

#### Лекарственные средства, удлиняющие QT интервал

Необходимо соблюдать осторожность при совместном назначении мапротилина и лекарственных препаратов, удлиняющих QT интервал (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.

#### 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 эффектов 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 аритмий. Дисульфирам может снижать метаболизм мапротилина, таким образом, необходимо следить за уровнем мапротилина в крови при совместном приеме с дисульфирамом. Мапротилин может увеличить эффект миорелаксантов.

#### **Передозировка**

При передозировке Ладисана могут развиваться такие же симптомы, как и в случае передозировки трициклических антидепрессантов. Главными осложнениями являются нарушения со стороны деятельности сердца и неврологические расстройства. У детей случайный прием препарата внутрь должен расцениваться как весьма серьезное и грозящее летальным исходом происшествие, независимо от величины принятой дозы.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Жалобы обычно появляются в пределах 4 ч после приема мапротилина и достигают максимальной выраженности через 24 ч. Вследствие замедленного всасывания (антихолинергическое действие препарата), продолжительного периода полувыведения и гепатоэнтеральной рециркуляции мапротилина риск для жизни пациента сохраняется в течение 4-6 дней.

**Могут наблюдаться следующие симптомы.**

Со стороны ЦНС: сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, возбуждение, усиление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетоидные движения, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тахикардия, аритмии, нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца. Кроме того, возможны угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость, олигурия или анурия.

Лечение: специфического антидота не существует, лечение является в основном симптоматическим и поддерживающим. Пациенты, у которых отмечаются признаки передозировки мапротилина, особенно дети, должны быть госпитализированы и находиться под внимательным медицинским наблюдением не менее 72 ч.

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; рвоту в этом случае вызывать нельзя. Указанные мероприятия рекомендуется проводить, если от начала передозировки прошло до 12 ч и даже более, т.к. антихолинергическое действие препарата может замедлять его всасывание. Для замедления всасывания мапротилина полезно использование активированного угля.

Лечение основывается на применении современных методов интенсивной терапии с постоянным мониторингом функций сердца, газового состава и электролитов крови. При необходимости применяют противосудорожную терапию, ИВЛ и другие методы реанимации. С тех пор, как появились сообщения о том, что физостигмин может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судорожные припадки, его применение в случаях передозировки Ладисана не рекомендуется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, т.к. концентрации мапротилина в плазме крови невелики.

**Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами**

Ладисан может оказать неблагоприятное влияние на психофизические реакции, особенно при одновременном применении со спиртовыми напитками или средствами с депрессивным действием на центральную нервную систему, о чем следует предупредить больного. В этих случаях не допускается управление автомобилем и выполнение работ, требующих быстрой психомоторной реакции.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Хранение**

Хранить при температуре 15 - 25°C.

*Хранить в недоступном для детей месте!*

**Срок годности**

3 года (обозначен на упаковке).

**Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту

**Упаковка**

10 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 3 блистера с листком-вкладышем помещаются в картонную пачку.

**Производитель:**

ПЛИВА Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Республика Хорватия.

**Представительство производителя в Республике Беларусь:**

Телефон/факс: +375(17) 218-14-84;

Для обращений, связанных с возникновением нежелательных реакций, e-mail: Safety.Belarus@tevapharm.com;

Для запроса медицинской информации e-mail: medinfo.belarus@teva.by.

