

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LUDIOMIL, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana produktu leczniczego Ludiomil 25 mg zawiera 25 mg chlorowodoru maprotyliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ludiomil jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów depresyjnych, nawracających zaburzeń depresyjnych i dużej depresji (endogennej).

Ludiomil jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podczas stosowania produktu leczniczego Ludiomil pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarską.

Zalecane dawkowanie mieści się w przedziale od 75 mg do 150 mg na dobę. W zależności od nasilenia objawów, odpowiedzi pacjenta i tolerancji na terapię, leczenie można zacząć od podawania 25 mg (jeden do trzech razy na dobę) lub 75 mg (raz na dobę), a następnie zwiększać dawkę do uzyskania dawki skutecznej. Nie zaleca się podawania dawek dobowych większych niż 150 mg.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, dostosowując je do stanu pacjenta i odpowiedzi na leczenie, np. zwiększając wieczorną dawkę leku i jednocześnie zmniejszając dawki podawane w ciągu dnia lub podając tylko jedną dawkę dobową. Celem takiego postępowania jest uzyskanie efektu terapeutycznego podczas zastosowania możliwie najmniejszych dawek, zwłaszcza u pacjentów w okresie wzrostu lub u osób w podeszłym wieku z niestabilnym autonomicznym układem nerwowym, ponieważ u pacjentów tych istnieje zasadniczo większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Sposób podawania

Tabletki Ludiomil należy połykać w całości popijając wystarczającą ilością płynu.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 60 lat): Zasadniczo zaleca się stosowanie mniejszych dawek. Początkowo dawka powinna wynosić 25 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę dobową należy stopniowo zwiększać o niewielką dawkę do dawki 25 mg trzy razy na dobę lub 75 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji i odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.8 i punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat): Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ludiomil u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone. Nie należy stosować leku w tej grupie wiekowej.

Przerwanie leczenia: Należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego Ludiomil lub nagłego zmniejszenia dawki, ze względu na możliwe działania niepożądane (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.8).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na maprotylinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub nadwrażliwość krzyżowa na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Maprotylina jest przeciwwskazana u pacjentów, u których stwierdzono:

- drgawki lub obniżony próg drgawkowy (np. uszkodzenie mózgu o różnej etiologii, alkoholizm);
- ostry zawał mięśnia sercowego lub zaburzenia przewodnictwa, takie jak zespół wrodzonego wydłużonego odstępu QT;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- jaskrę z wąskim kątem przesączania;
- zatrzymanie moczu (np. z powodu chorób gruczołu krokowego);
- jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5);
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, psychotropowymi lub barbituranami (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leki przeciwartmyczne

Leków przeciwartmicznych, będących silnymi inhibitorami CYP2D6, takich jak chinidyna i propafenon, nie należy stosować w skojarzeniu z maprotyliną. Właściwości antycholinergiczne chinidyny mogą powodować zależne od dawki działanie synergistyczne z maprotyliną (patrz punkt 4.5).

Ryzyko samobójstwa / myśli samobójcze lub zaostrzenie zmian klinicznych

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (incydenty samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się aż do wystąpienia znaczącej remisji. Ponieważ w ciągu pierwszych kilku tygodni lub dłuższego okresu leczenia może nie nastąpić poprawa, pacjentów należy uważnie monitorować aż do wystąpienia poprawy. Jest to ogólne doświadczenie kliniczne, że ryzyko samobójstwa może wzrastać w początkowych etapach dochodzenia do zdrowia. Pacjenci z incydentami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia narażeni są na większe ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych, więc powinni podlegać starannej kontroli w trakcie leczenia. Meta-analiza badań klinicznych kontrolowanych placebo leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych związanych z przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu powinien towarzyszyć ścisły nadzór nad pacjentami, w szczególności tymi z grup wysokiego ryzyka, zwłaszcza na początku leczenia oraz podczas kolejnych zmian dawki. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania zaostrzenia zmian klinicznych, zachowań i myśli samobójczych lub nietypowych zmian w zachowaniu oraz o konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli takie objawy wystąpią.

Ryzyko samobójstwa jest nieodłącznie związane z ciężką depresją i może utrzymywać się aż do uzyskania znaczącej remisji. Pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi, zarówno dorośli jak i dzieci, mogą doświadczyć nasilenia depresji i (lub) zachowań samobójczych lub innych objawów psychicznych, niezależnie od tego czy przyjmują oni leki przeciwdepresyjne, czy nie.

W krótkotrwałych badaniach z udziałem dzieci, młodzieży i młodych ludzi w wieku poniżej 25 lat z zaburzeniami depresyjnymi leki przeciwdepresyjne zwiększały ryzyko myśli i zachowań

samobójczych. Istnieją także doniesienia, że leki przeciwdepresyjne mogą, w rzadkich przypadkach, nasilać skłonności samobójcze.

Wyniki jednego z badań, w którym maprotylinę podawano profilaktycznie w leczeniu depresji jednobiegunowej, sugerowały zwiększenie częstości zachowań samobójczych w grupie leczonej. Według doniesień maprotylina była porównywalna z innymi lekami przeciwdepresyjnymi w odniesieniu do jej związku z przypadkami śmiertelnego przedawkowania. Należy uważnie monitorować pacjentów na każdym etapie leczenia. Wszyscy pacjenci leczeni maprotyliną, niezależnie od wskazania, powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją pod względem pogorszenia stanu klinicznego, zachowań samobójczych i innych objawów psychicznych (patrz punkt 4.8), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia lub w czasie zmiany dawkowania.

U tych pacjentów należy rozważyć modyfikację dawkowania, w tym także ewentualne zaprzestanie leczenia, zwłaszcza jeśli zmiany są ciężkie, występują nagle lub nie występowały wcześniej (patrz także Przerwanie leczenia w punkcie 4.4).

Rodziny i opiekunowie pacjentów, zarówno dorosłych jak i dzieci, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi ze wskazań zarówno psychiatrycznych jak i pozapsychiatrycznych, powinni zostać poinformowani o konieczności obserwacji pacjentów pod kątem występowania innych objawów psychicznych (patrz punkt 4.8), jak również występowania zachowań samobójczych oraz o konieczności natychmiastowego zgłaszania tych objawów pracownikom służby zdrowia.

Produkt leczniczy Ludiomil należy przepisywać w najmniejszej ilości umożliwiającej prawidłowe leczenie pacjenta, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Drgawki

Istnieją rzadkie doniesienia o występowaniu drgawek u pacjentów, którzy byli leczeni terapeutycznymi dawkami maprotyliny, u których wcześniej drgawki nie występowały. W niektórych przypadkach istniały inne czynniki, takie jak jednoczesne przyjmowanie leków obniżających próg drgawkowy. Ryzyko drgawek może być większe podczas jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych (np. pochodnych fenotiazyny, rysperydonu) (patrz punkt 4.5), podczas nagłego przerwania jednoczesnego leczenia benzodiazepinami lub gdy zalecana dawka maprotyliny zostaje nagle zwiększona. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony, jednak ryzyko drgawek można zmniejszyć przez: stosowanie małych dawek początkowych; utrzymywanie dawki początkowej przez 2 tygodnie, a następnie stopniowe zwiększanie jej o niewielką dawkę; zachowanie dawki podtrzymującej na poziomie minimalnej dawki skutecznej; ostrożne dostosowanie lub unikanie jednoczesnego leczenia lekami obniżającymi próg drgawkowy (np. pochodnymi fenotiazyny, rysperydonem) lub nagłego zmniejszania dawki benzodiazepin.

Jednoczesne leczenie elektrowstrząsami należy prowadzić wyłącznie pod ścisłym nadzorem.

Zaburzenia serca i naczyń

Istnieją doniesienia, że trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne wywoływały arytmie serca, częstoskurcz zatokowy oraz wydłużały czas przewodzenia. U pacjentów leczonych maprotyliną bardzo rzadko donoszono o występowaniu częstoskurczu komorowego, migotania komór oraz *torsade de pointes*; niektóre z tych przypadków były zakończone zgonem. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, w tym z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, arytmiami i (lub) chorobą niedokrwinną serca. U tych pacjentów wskazane jest monitorowanie czynności serca, w tym wykonywanie EKG, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia. U pacjentów podatnych na występowanie niedociśnienia ortostatycznego zaleca się regularne pomiary ciśnienia tętniczego krwi. Jednoczesne stosowanie maprotyliny z inhibitorem CYP2D6- tiorydazyną może spowodować ciężką arytmie serca. Dlatego może zająć konieczność dostosowania dawkowania produktu leczniczego Ludiomil.

Inne działania psychiczne

U pacjentów ze schizofrenią, przyjmujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, sporadycznie

obserwowano aktywację psychozy, którą należy rozważyć jako ryzyko związane z zastosowaniem maprotyliny. Podobnie obserwowano epizody hipomanii lub manii u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi podczas leczenia fazy depresji trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. W takich przypadkach może zajść konieczność zmniejszenia dawki maprotyliny lub odstawienia jej i podania środka przeciwpsychotycznego. Jednoczesne podawanie leków przeciwpsychotycznych (np. pochodnych fenotiazyny, rysperydonu) może spowodować zwiększenie stężenia maprotyliny w osoczu, obniżenie progu drgawkowego i wystąpienie drgawek (patrz punkt 4.5).

U osób predysponowanych oraz pacjentów w podeszłym wieku czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą wywołać psychozy polekowe (majaczenie), szczególnie w nocy; ustępują one samoistnie bez terapii w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia maprotyliną.

Hipoglikemia

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia hipoglikemii u pacjentów otrzymujących maprotylinę jednocześnie z doustnymi pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną. Pacjenci z cukrzycą powinni uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi po rozpoczęciu leczenia maprotyliną, jak również po zaprzestaniu podawania leku (patrz punkt 4.5).

Liczba białych krwinek

Donoszono zaledwie o pojedynczych przypadkach zmian liczby białych krwinek pod wpływem maprotyliny, jednak zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek oraz obserwację pod kątem takich objawów jak gorączka i ból gardła, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia. Środki te są również zalecane podczas długotrwałego leczenia.

Znieczulenie

Przed podaniem znieczulenia ogólnego lub miejscowego należy poinformować anestezjologa, że pacjent przyjmuje maprotylinę. Bezpieczniej jest kontynuować leczenie niż zaryzykować załamanie z powodu przerwania leczenia przed zabiegiem operacyjnym.

Szczególne populacje pacjentów i leczenie długotrwałe

Podczas długotrwałego leczenia zaleca się monitorowanie czynności wątroby i nerek.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie podwyższone ciśnienie śródgałkowe, guz chromochłonny nadnerczy, przewlekłe ciężkie zaparcia lub zatrzymanie moczu, zwłaszcza u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego.

Czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą wywołać niedrożność jelit, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i hospitalizowanych. Należy zatem podjąć odpowiednie środki, jeśli pojawią się zaparcia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz u pacjentów leczonych hormonami tarczycy (możliwe zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych ze strony serca).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi stwierdzono zwiększenie częstości występowania próchnicy zębów. Dlatego podczas długotrwałego leczenia zaleca się regularne kontrole stanu uzębienia.

Zmniejszone wydzielanie łez oraz względne zwiększenie gęstości wydzielanego śluzu, związane z antycholinergicznymi właściwościami czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, mogą spowodować uszkodzenie nabłonka rogówki u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe.

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania leczenia lub gwałtownego zmniejszenia dawki leku, z powodu możliwych działań niepożądanych. Po podjęciu decyzji o zaprzestaniu leczenia, dawkę leku należy stopniowo zmniejszać, tak szybko jak to możliwe, jednak z uwzględnieniem faktu, że nagłe

odstawienie leku może wywołać pewne objawy (patrz punkt 4.8, gdzie opisano ryzyko związane z przerwaniem leczenia maprotyliną).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z klonidyną, guanfacyną oraz lekami alfa- i beta-sympatykomimetycznymi (adrenalina, noradrenalina lub dopamina podawane pozajelitowo).

Ludiomil może zwiększyć wrażliwość skóry na światło słoneczne. Nawet krótkotrwała ekspozycja na światło słoneczne może wywołać wysypkę, swędzenie, zaczerwienienie lub przebarwienie skóry. Podczas przebywania na słońcu pacjenci powinni nosić okulary przeciwsłoneczne i odpowiednią odzież chroniącą przed światłem.

Zgodnie z doniesieniami, lek Ludiomil jest porównywalny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi w odniesieniu do przedawkowania zakończonego zgonem.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ponad 60 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku wymagają mniejszych dawek niż pacjenci z innych grup wiekowych. Działania niepożądane występują częściej u pacjentów w podeszłym wieku. Lekarz prowadzący powinien przekazać pacjentowi dokładne informacje na temat dawek oraz konieczności starannej samoobserwacji.

Dzieci i młodzież (w wieku do 18 lat)

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Ludiomil dzieciom i młodzieży, nie ustalono bowiem bezpieczeństwa jego stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Laktoza

Produkt leczniczy Ludiomil zawiera laktozę. Pacjenci cierpiący na rzadką, dziedzicznie występującą nietolerancję galaktozy, ciężki niedobór laktazy oraz zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory i induktory CYP

Jednoczesne podawanie inhibitorów CYP2D6 może spowodować nawet 3,5-krotne zwiększenie stężenia maprotyliny u pacjentów o fenotypie nasilonego metabolizmu debryzochiny, powodując ich przejście do grupy o fenotypie słabego metabolizowania debryzochiny (patrz punkt 5.2).

Inhibitory MAO

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) będące silnymi inhibitorami CYP2D6 *in vivo*, takie jak moklobemid, są przeciwwskazane do jednoczesnego podawania z maprotyliną (patrz punkt 4.3). Maprotyliny nie wolno podawać przed upływem co najmniej 14 dni po zaprzestaniu leczenia inhibitorami MAO, aby uniknąć ryzyka ciężkich interakcji, takich jak bardzo wysoka gorączka, drżenia, uogólnione drgawki kloniczne, majaczenie i możliwy zgon. To samo dotyczy podawania inhibitorów MAO po uprzednim leczeniu maprotyliną.

Leki przeciwartmyczne

Leków przeciwartmicznych będących silnymi inhibitorami CYP2D6, takich jak chinidyna i propafenon, nie należy stosować w skojarzeniu z maprotyliną. Właściwości przeciwholinergiczne chinidyny mogą powodować zależne od dawki działanie synergistyczne z maprotyliną (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe

Jednoczesne podawanie maprotyliny i doustnych pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny może nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Pacjenci z cukrzycą powinni monitorować stężenie glukozy we krwi po rozpoczęciu oraz po zaprzestaniu leczenia maprotyliną (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwpsychotyczne

Jednoczesne podawanie leków przeciwpsychotycznych (np. pochodnych fenotiazyny, rysperydonu) może spowodować zwiększenie stężenia maprotyliny w osoczu, obniżenie progu drgawkowego i wystąpienie drgawek (patrz punkt 4.4). Skojarzenie z inhibitorem CYP2D6- tiorydazyną może spowodować ciężką arytmie serca. Dlatego może zajść konieczność dostosowania dawkowania.

Leki przeciwzakrzepowe

Niektóre czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać przeciwzakrzepowe działanie kumaryny, prawdopodobnie poprzez zahamowanie jej metabolizmu lub zmniejszoną perystaltykę jelit. Brak dowodów, by maprotylina mogła hamować metabolizm leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (aktywny enancjomer-S usuwany za pośrednictwem CYP2C9), jednak dla tej klasy substancji zaleca się uważne monitorowanie stężenia protrombiny w surowicy.

Leki przeciwcholinergiczne

Maprotylina może nasilać działanie leków przeciwcholinergicznych (np. pochodnych fenotiazyny, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, atropiny, biperydeny, leków przeciwhistaminowych) na źrenice, ośrodkowy układ nerwowy (OUN), jelita i pęcherz moczowy.

W związku z tym pacjenci wymagający jednoczesnego leczenia przeciwnadciśnieniowego powinni otrzymać lek przeciwnadciśnieniowy o odmiennym mechanizmie działania (np. diuretyk, lek rozszerzający naczynia lub lek blokujący receptory beta-adrenergiczne, który nie podlega znacznej biotransformacji).

Leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne podawanie leków beta-adrenolitycznych będących inhibitorami CYP2D6, takich jak propranolol, może spowodować zwiększenie stężenia maprotyliny w osoczu. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia w surowicy oraz dostosowanie dawkowania.

Maprotylina może zmniejszać lub całkowicie znosić działanie przeciwnadciśnieniowe niektórych leków np. guanetydyny, betanidyny, rezerpiny, klonidyny i alfa-metyldopy. Dlatego pacjenci wymagający jednoczesnego leczenia przeciwnadciśnieniowego powinni otrzymywać leki innego typu (np. diuretyki, leki rozszerzające naczynia lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, które nie podlegają znacznej biotransformacji). Nagłe zaprzestanie podawania maprotyliny może również spowodować poważne niedociśnienie.

Leki sympatykomimetyczne

Maprotylina może nasilać działanie leków pobudzających układ współczulny, takich jak adrenalina, noradrenalina, izoprenalina, efedryna i fenylefryna na układ sercowo-naczyniowy, jak również działanie kropli do nosa i leków miejscowo znieczulających (np. środków stosowanych w stomatologii). Dlatego konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta (pomiar ciśnienia tętniczego krwi, rytmu serca) i uważne dostosowanie dawkowania.

Środki hamujące działanie OUN i alkohol

Należy ostrzec pacjentów przyjmujących maprotylinę, że lek ten może nasilać reakcję na alkohol, barbiturany i inne leki o działaniu hamującym na OUN (np. pochodne benzodiazepiny i środki znieczulające).

Benzodiazepiny

Jednoczesne podawanie benzodiazepin może wywołać nasilone uspokojenie.

Metylfenidat

Metylfenidat może zwiększać osoczowe stężenia pierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i w rezultacie nasilać ich działanie. Z tego względu może zajść konieczność dostosowania dawkowania.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) będące inhibitorami CYP2D6, taicie jak fluoksetyna, fluwoksamina (także inhibitor CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 i CYP1A2),

paroksetyna, sertralina lub cytalopram mogą spowodować znaczne zwiększenie stężenia maprotyliny w surowicy i towarzyszące mu działania niepożądane. Z uwagi na długi okres półtrwania fluoksetyny i fluoksaminy, działanie to może utrzymywać się dłużej. Dlatego może zająć konieczność dostosowania dawkowania.

Antagoniści receptora H₂

Mimo iż podobnych przypadków nie zgłaszano w związku ze stosowaniem maprotyliny, jednoczesne podawanie antagonisty receptora histaminowego H₂ cymetydyny (inhibitora kilku enzymów cytochromu P450, w tym CYP2D6 i CYP3A4) hamowało metabolizm kilku pierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, powodując zwiększenie ich stężenia w osoczu i nasilenie działań niepożądanych (suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia widzenia). Dlatego może zająć konieczność zmniejszenia dawki maprotyliny podczas jednoczesnego podawania cymetydyny.

Doustny lek przeciwgrzybiczy, terbinafina

Jednoczesne stosowanie z doustnym lekiem przeciwgrzybiczym, terbinafiną (silny inhibitor CYP2D6) może powodować zwiększenie stężenia maprotyliny. Może być konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Ludiomil.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na metabolizm maprotyliny

Maprotylina jest metabolizowana głównie przez CYP2D6, a także do pewnego stopnia przez CYP1A2. Stwierdzono, że CYP2D6 nie jest podatny na indukcję, jednak jednoczesne podawanie substancji indukujących CYP1A2 może nasilić tworzenie się demetylomaprotyliny i zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Ludiomil. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktu leczniczego Ludiomil, jeśli podawany jest on jednocześnie z substancjami, które indukują enzymy wątrobowe cytochromu P450, zwłaszcza enzymy zazwyczaj uczestniczące w metabolizmie czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, takie jak CYP3A4, CYP2C19 i (lub) CYP1A2 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina).

Leki wydłużające odstęp QT

Jednoczesne podawanie leków powodujących wydłużenie odstępu QT może zwiększyć ryzyko arytmii komorowych, w tym częstoskurczu komorowego i *torsade de pointes* (TdP). Zaleca się ostrożność podczas podawania leków powodujących wydłużenie odstępu QT, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka.

Inne interakcje

Mogą wystąpić interakcje z lekami przeciwretrowirusowymi, przeciwpierwotniakowymi (np. chinina), pochodnymi dihydroergotaminy, disulfiramem i lekami zwiotczającymi mięśnie (np. baklofen). Może dojść do zwiększonej ekspozycji na maprotylinę w razie jednoczesnego podawania z lekami przeciwretrowirusowymi, gdyż mogą one zahamować CYPD6. Podobnie chinina, która hamuje CYP2D6, nie powinna być podawana jednocześnie z maprotyliną, z uwagi na zwiększone ryzyko arytmii. Disulfiram może hamować metabolizm maprotyliny, w związku z czym należy monitorować stężenie maprotyliny, jeśli dany pacjent przyjmuje ją w skojarzeniu z disulfiramem. Maprotylina może nasilić działanie leków zwiotczających mięśnie.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań interakcji klinicznych w populacji dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania eksperymentalne na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lub mutagennego i nie dostarczyły dowodów na zaburzenia płodności i (lub) uszkodzenie płodu. Jednak bezpieczeństwo stosowania leku w czasie ciąży nie zostało ustalone. Pojedyncze przypadki wskazują na możliwy związek między stosowaniem maprotyliny a niekorzystnym wpływem na płód ludzki. Maprotyliny nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że korzyści z jej stosowania wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Jeśli pozwala na to stan pacjentki, stosowania maprotyliny należy zaprzestać na co najmniej 7 tygodni przed spodziewanym terminem porodu, aby zapobiec takim objawom u noworodka jak, duszność, letarg, drażliwość, częstoskurcz, hipotonia, drgawki, drżączka i hipotermia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Bez specjalnych zaleceń.

Karmienie piersią

Maprotylina przenika do mleka kobiecego. Po doustnym podaniu leku w dawce 150 mg na dobę przez 5 dni stężenia w mleku matki są większe od stężenia w surowicy o współczynnik 1,3-1,5. Mimo braku doniesień o działaniach niepożądanych u dziecka, matki otrzymujące maprotylinę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Bez specjalnych zaleceń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ludiomil wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci przyjmujący maprotylinę powinni zostać ostrzeżeni, że może ona powodować niewyraźne widzenie, zawroty głowy, senność lub inne objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). W razie ich wystąpienia nie powinni oni prowadzić pojazdów, obsługiwać urządzeń mechanicznych ani wykonywać innych potencjalnie niebezpiecznych czynności. Należy również ostrzec pacjentów, że spożycie alkoholu lub przyjmowanie innych leków może nasilać te działania (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są zwykle łagodne i przemijające, ustępują w czasie leczenia lub po zmniejszeniu dawki leku. Nie zawsze korelują ze stężeniem maprotyliny w osoczu czy dawką produktu leczniczego Ludiomil. Często trudno odróżnić poszczególne działania niepożądane od objawów depresji, takich jak zmęczenie, zaburzenia snu, pobudliwość, niepokój, zaparcia lub suchość błony śluzowej jamy ustnej.

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych np. zaburzeń układu nerwowego lub zaburzeń psychicznych, podawanie maprotyliny należy przerwać.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwi na działania przeciwcholinergiczne, neurologiczne, psychiczne i sercowo-naczyniowe. Ich zdolność metabolizowania i wydalania substancji może być zmniejszona, co wiąże się z ryzykiem uzyskania większych stężeń leku w osoczu podczas stosowania dawek terapeutycznych (patrz punkt 4.2 oraz punkt 5.2).

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane po podaniu maprotyliny lub pierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Tabela 1

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych i przyjmując następującą konwencję: występujące bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo rzadko:	leukopenia, agranulocytoza, eozynofilia, trombocytopenia.
---	---

Zaburzenia endokrynologiczne Bardzo rzadko:	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (SIADH).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często: Bardzo rzadko:	wzmoczony apetyt, nadmierny przyrost masy ciała hiponatremia.
Zaburzenia psychiczne Często:	niepokój ruchowy, niepokój, pobudzenie, mania, hipomania, zaburzenia libido, agresja, zaburzenia snu, bezsenność, koszmary senne, depresja.
Rzadko:	majaczenie, stan splątania, omamy (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), nerwowość.
Bardzo rzadko:	zaburzenia psychotyczne, depersonalizacja.
Nieznaną:	myśli i zachowania samobójcze (zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych występujących podczas lub krótko po zakończeniu leczenia maprotyliną) (patrz także punkt 4.4).
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często:	senność, zawroty głowy, bóle głowy, łagodne drżenie, drgawki kloniczne mięśni.
Często:	uspokojenie, upośledzenie pamięci, zespół zaburzeń uwagi, parestezje, zaburzenia wymowy.
Rzadko:	drgawki, akatyzja, ataksja.
Bardzo rzadko:	dyskinezy, rozwojowe zaburzenia koordynacji, patologiczne omdlenia, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi.
Zaburzenia oka Często:	nieostre widzenie, zaburzenia akomodacji.
Zaburzenia ucha i błędnika Bardzo rzadko:	szumy uszne.
Zaburzenia serca Często:	tachykardia zatokowa, kołatanie serca.
Rzadko:	arytmia.
Bardzo rzadko:	zaburzenia przewodzenia (np. poszerzenie zespołu QRS, blok odnogi pęczka Hisa, zmiany odstępu PQ), tachykardia komorowa, migotanie komór, <i>torsade de pointes</i> .
Zaburzenia naczyń Często:	uderzenia gorąca, niedociśnienie ortostatyczne.
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo rzadko:	alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (z eozynofilią lub bez eozynofilii), śródmiąższowe choroby płuc (np. podostre śródmiąższowe zapalenie płuc), skurcz oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej nosa.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Bardzo często:	suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Często:	nudności, wymioty, dolegliwości brzuszne, zaparcia.
Rzadko:	biegunka.
Bardzo rzadko:	zapalenie jamy ustnej, próchnica zębów.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bardzo rzadko:	zapalenie wątroby (z żółtaczką lub bez żółtaczk).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często:	alergiczne zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, reakcja alergiczna, nadmierne pocenie się.
Bardzo rzadko:	świąd, zapalenie naczyń skórnych, łysienie, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka, plamica.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości Często:	osłabienie mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	zaburzenia mikcji.
Bardzo rzadko:	zatrzymanie oddawania moczu.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	zaburzenia erekcji.
Bardzo rzadko:	powiększenie piersi (ginekomastia), mlekotok.
Nieznana:	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często:	uczucie zmęczenia.
Często:	gorączka.
Bardzo rzadko:	obrzęk (miejscowy lub uogólniony).
Badania Często:	nieprawidłowe wyniki w badaniu EKG (np. zmiany odstępu ST i załamka T), wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.
Rzadko:	wzrost ciśnienia krwi, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby.
Bardzo rzadko:	nieprawidłowe wyniki badania EEG, wydłużenie odstępu QT w EKG.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Bardzo rzadko:	upadki.

Podczas leczenia produktem Ludiomil lub wkrótce po zakończeniu leczenia zgłaszano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

Objawy po odstawieniu leku

Mimo iż objawy te nie wskazują na rozwój uzależnienia, sporadycznie po nagłym odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki obserwowano następujące objawy: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, bezsenność, ból głowy, nerwowość, niepokój, nasilenie istniejącej depresji lub nawrót nastrojów depresyjnych (patrz punkt 4.4).

Złamania kości

Badania epidemiologiczne, obejmujące głównie pacjentów w wieku 50 lat i starszych wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących SSRI i pierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm prowadzący do takiego zwiększenia ryzyka jest nieznan.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania maprotyliny są podobne do tych, jakie obserwuje się po przedawkowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Głównymi objawami są zaburzenia kardiologiczne i neurologiczne. U dzieci przypadkowe połknięcie każdej ilości leku należy traktować jako stan ciężki, potencjalnie śmiertelny.

Objawy zazwyczaj występują w ciągu 4 godzin po połknięciu leku i osiągają maksymalne natężenie po 24 godzinach. Z uwagi na wydłużone wchłanianie leku (działanie antycholinergiczne), długi okres półtrwania i krążenie wątrobowo-jelitowe, zagrożenie może trwać do 4-6 dni.

Obserwuje się następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Ośrodkowy układ nerwowy: senność, stupor, śpiączka, ataksja, niepokój ruchowy, pobudzenie, hiperrefleksja, sztywność mięśni i ruchy choreoatetotyczne, drgawki.

Układ sercowo-naczyniowy: niedociśnienie tętnicze krwi, tachykardia, arytmie, zaburzenia przewodzenia, wstrząs, niewydolność serca, tachykardia komorowa, migotanie komór, *torsade de pointes*, zatrzymanie serca – niektóre z tych objawów były śmiertelne.

Ponadto, może wystąpić zahamowanie czynności układu oddechowego, sinica, wymioty, gorączka, rozszerzenie źrenic, pocenie się oraz skąpomocz lub bezmocz.

Leczenie

Brak swoistego antidotum, a leczenie jest zasadniczo objawowe i podtrzymujące.

Pacjenci, a zwłaszcza dzieci, które mogły połknąć nadmierną dawkę maprotyliny, powinni być hospitalizowani i pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 72 godziny.

Jeśli pacjent jest przytomny, należy jak najszybciej opróżnić żołądek przez wykonanie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów. Jeśli pacjent jest nieprzytomny, przed rozpoczęciem płukania żołądka należy zabezpieczyć drogi oddechowe przez intubację dotchawiczą i nie należy wywoływać wymiotów. Zaleca się, by działania te podejmować do 12 godzin lub nawet później po przedawkowaniu, ponieważ antycholinergiczne działanie leku może opóźnić opróżnianie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może zmniejszyć wchłanianie leku.

Leczenie objawowe polega na nowoczesnych metodach intensywnej opieki medycznej, z ciągłym monitorowaniem czynności serca, badaniem gazometrycznym, monitorowaniem stężeń elektrolitów, a w razie konieczności na zastosowaniu środków doraźnej pomocy medycznej, takich jak leczenie przeciwdrgawkowe, sztuczne oddychanie i resuscytacja. Istnieją doniesienia, że fizostygmina może powodować ciężką bradykardię, zatrzymanie serca oraz drgawki, dlatego nie zaleca się podawania jej po przedawkowaniu maprotyliny. Zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej jest nieskuteczne, ze względu na małe stężenia maprotyliny w osoczu.

Wykazano, że alkalizacja osocza przy użyciu dwuwęglanu sodu lub mleczanu sodu jest skuteczna w leczeniu powikłań ze strony serca. Zaleca się przeprowadzenie klinicznych testów toksykologicznych krwi lub osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psychoanaleptyczne, leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory zwrotnego wychwytu monoamin
(Kod ATC: N06A A21)

Maprotylina jest czteropierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, nieselektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego monoaminy, który dzieli wiele swych podstawowych właściwości z właściwościami trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Maprotylina wykazuje dobrze wyważone spektrum działania, poprawia nastrój, łagodzi lęk, pobudzenie i zahamowania psychomotoryczne. W depresji maskowanej może mieć korzystny wpływ na objawy somatyczne.

Maprotylina różni się swoją budową i właściwościami farmakologicznymi od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Wywiera ona silne, selektywne działanie hamujące na wychwyt zwrotny noradrenaliny w neuronach presynaptycznych struktur korowych ośrodkowego układu nerwowego, ale nie wywiera hamującego wpływu na wychwyt zwrotny serotoniny. Maprotylina wykazuje słabe lub umiarkowane powinowactwo do ośrodkowych receptorów adrenergicznych alfa₁, znaczne działanie hamujące wobec receptorów histaminowych H₁ oraz umiarkowane działanie antycholinergiczne.

Zmiany czynnościowej odpowiedzi wewnątrzwydzielniczej układu neurohormonalnego (hormon wzrostu, melatonina, układ endorfin) i (lub) neuroprzekaźników (noradrenalina, serotonina, GABA) podczas długotrwałego leczenia są również uważane za jeden z mechanizmów działania maprotyliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym doustnym podaniu tabletek powlekanych następuje powolne, ale całkowite wchłanianie chlorowodoru maprotyliny. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 66 do 70%. Maksymalne stężenia we krwi, wynoszące od 48 do 150 nmol/l (13 do 47 ng/ml), uzyskuje się w ciągu 8 godzin po jednorazowym doustnym podaniu dawki 50 mg chlorowodoru maprotyliny.

Po wielokrotnym doustnym lub dożylnym podaniu produktu leczniczego Ludiomil w dawce 150 mg na dobę stężenia stacjonarne w surowicy wynoszące od 320 do 1270 nmol/l (100 do 400 ng/ml) uzyskuje się w drugim tygodniu leczenia, niezależnie od tego, czy lek podawany jest w dawce pojedynczej, czy w trzech dawkach podzielonych. Stężenia maprotyliny w stanie stacjonarnym są zależne w sposób liniowy od dawki, chociaż obserwuje się bardzo duże różnice stężeń we krwi pomiędzy poszczególnymi pacjentami.

Dystrybucja

Współczynnik podziału maprotyliny pomiędzy krew i osocze wynosi 1,7. Średnia objętość dystrybucji wynosi od 23 do 27 l/kg. Maprotylina wiąże się z białkami osocza w 88 do 90%, niezależnie od wieku pacjenta lub choroby. Stężenie substancji czynnej w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 2 do 13% stężenia wykrytego w surowicy.

Metabolizm

Maprotylina jest wydalana głównie na drodze przemian metabolicznych; zaledwie 2 do 4% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Głównym szlakiem metabolicznym jest tworzenie metabolitu – demetylomaprotyliny. Wydalanie maprotyliny i demetylomaprotyliny odbywa się głównie poprzez hydroksylację, a następnie sprzęganie metabolitów i wydalanie z moczem. Po hydroksylacji metabolity, takie jak fenole izomeryczne, 2- i 3-hydroksymaprotylina oraz 2,3-dihydrodiol, stanowią zaledwie 4-8% dawki wydalanej z moczem pacjentów. Większość wydalanych produktów to związki glukuronidowe głównych metabolitów (75%). Demetylacja maprotyliny wydaje się być katalizowana głównie przez CYP2D6, przy pewnym udziale CYP1A2.

Eliminacja

Maprotylina jest usuwana z krwiobiegu ze średnim okresem półtrwania 43 do 45 godzin. Średni klirens wynosi od 510 do 570 ml/min.

W ciągu 21 dni około dwie trzecie pojedynczej dawki jest wydalane z moczem, głównie w postaci wolnych i sprzężonych metabolitów, a około jedna trzecia – z kałem.

Specjalne populacje pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) stężenia w stanie stacjonarnym są większe niż u pacjentów młodszych przyjmujących te same dawki leku; okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy, a dawkę dobową należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 24 do 37 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji i nerkowe wydalanie maprotyliny pozostają prawie niezmienione, pod warunkiem, że czynność wątroby jest prawidłowa. Nerkowe wydalanie metabolitów jest mniejsze, jednak jest to kompensowane przez zwiększoną eliminację z żółcią. Maprotylina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Oczekuje się znaczącego wpływu na klirens leku u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Maprotylina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z powolnym lub bardzo szybkim metabolizmem w odniesieniu do CYP2D6

Dostosowanie dawki zalecane jest w przypadku osób z fenotypem powolnego lub bardzo szybkiego (ultrafast) metabolizmu przez CYP2D6.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne dla produktu leczniczego Ludiomil (maprotyliny) nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi, na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu pojedynczym, wielokrotnym, genotoksyczności, mutagenności, potencjalnego działania rakotwórczego, teratogennego i toksycznego wpływu na reprodukcję. Maprotylina jest substancją poważnie drażniącą skórę.

Efekty w badaniach przedklinicznych obserwowano jedynie przy dawkach uważanych za przewyższające maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Z wyjątkiem właściwości drażniących skórę, działania niepożądane produktu leczniczego Ludiomil (maprotyliny) w badaniach przedklinicznych obserwowane były tylko przy dużych dawkach. Zostały one przypisane farmakodynamicznej aktywności produktu leczniczego Ludiomil (maprotyliny).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemu dwutlenek koloidalny, wapnia fosforan trójzasadowy, laktoza, magnezu stearynian, kwas stearynowy, talk, skrobia kukurydziana

Skład otoczki: hypromeloza, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171), polisorbat 80, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek, w blistrach z folii Aluminium/PVC/PVDC, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0431

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.12.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.05.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO