

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ludiomil 25
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo je maprotilínium-chlorid.

Jedna 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 25 mg maprotilínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Šedooranžové, okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety so zrezanými hranami s označením DP a deliacou ryhou na jednej strane a na druhej strane hladké.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ludiomil je indikovaný na liečbu:

- depresívnych epizód: epizóda stredne ťažkej depresie, epizóda ťažkej depresie s psychotickými príznakmi alebo bez nich,
- recidivujúcej depresívnej poruchy: prebiehajúca stredne ťažká epizóda recidivujúcej depresívnej poruchy, prebiehajúca ťažká epizóda recidivujúcej depresívnej poruchy s psychotickými príznakmi alebo bez nich,
- bipolárnej afektívnej poruchy: prebiehajúca fáza miernej alebo stredne ťažkej depresie pri bipolárnej afektívnej poruche, prebiehajúca fáza ťažkej depresie s psychotickými príznakmi alebo bez nich pri bipolárnej afektívnej poruche,
- pretrvávajúcej afektívnej poruchy: dystýmia,
- iných úzkostných porúch: zmiešaná úzkostná a depresívna porucha,
- somatoformných porúch: somatizovaná porucha, hypochondrická porucha, somatoformná autonómna dysfunkcia, perzistujúca somatoformná bolesťová porucha,
- iných neurotických porúch: neurasténia,
- neskorej (involučnej) depresie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počas liečby Ludiomilom má byť pacient pod dohľadom lekára.

Odporúčaná dávka je v rozmedzí 75 mg až 150 mg denne. V závislosti od závažnosti symptómov, odpovede pacienta na liečbu a znášanlivosti liečby môže denná dávka začať 25 mg (1- až 3-krát denne) alebo 75 mg (1-krát denne) a potom môže byť postupne titrovaná po najúčinnnejšiu dávku. Denné dávky vyššie ako 150 mg sa neodporúčajú.

Dávkovací režim sa má stanoviť individuálne a upraviť podľa stavu a odpovede pacienta, napr. zvýšením večernej dávky a súčasným znížením dávok podávaných cez deň alebo v iných prípadoch podávaním len jednej dávky denne. Cieľom je dosiahnutie terapeutického účinku pri podávaní čo najnižších dávok, predovšetkým u pacientov, ktorí ešte rastú, alebo u starších pacientov s nestabilným autonómnym nervovým systémom, pretože u týchto pacientov je spravidla vyššia pravdepodobnosť výskytu nežiaducich udalostí.

Starší pacienti (vo veku nad 60 rokov)

Všeobecne sa odporúčajú nižšie dávky. Začiatková dávka má byť 25 mg 1-krát denne. Ak je to potrebné, možno dennú dávku postupne po malých množstvách zvýšiť až na 25 mg 3-krát denne alebo 75 mg 1-krát denne v závislosti od znášanlivosti a odpovede (pozri časti 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Ludiomil sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Ludiomil sa nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Ludiomil sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Ludiomil sa však nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ludiomilu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. Preto sa použitie Ludiomilu v tejto vekovej skupine neodporúča.

Ukončenie liečby

Vzhľadom na prípadné nežiaduce reakcie je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu lieku alebo náhlemu zníženiu dávky (pozri časti 4.4 a 4.8).

Spôsob podávania

Tablety Ludiomil sa majú prehĺtať celé s dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Skrížená precitlivosť na tricyklické antidepresíva.
- Konvulzívne ochorenie alebo znížený prah pre kŕče (napr. poškodenie mozgu rôznej etiológie, alkoholizmus).
- Akútne štádium infarktu myokardu a poruchy vedenia srdcových vzruchov vrátane vrodeného syndrómu predĺženia QT intervalu.
- Ťažká porucha funkcie obličiek a pečene.
- Glaukóm s úzkym uhlom.

- Retencia moču (napr. v dôsledku ochorenia prostaty).
- Súčasná liečba inhibítormi monoaminoxidázy (pozri časť 4.5).
- Akútna otrava alkoholom, hypnotikami alebo psychotropnými látkami (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Antiarytmiká

Antiarytmiká sú účinnými inhibítormi CYP2D6, napr. chinidín a propafenón, a nesmú sa používať v kombinácii s Ludiomilom. Anticholinérgné účinky chinidínu môžu v závislosti od dávky vyvolať synergizmus s Ludiomilom (pozri časť 4.5).

Riziko samovraždy/samovraždy/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa spája so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovaním a samovraždou (udalosťami spojenými so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie.

Keďže zlepšenie sa nemusí ukázať počas prvých týždňov liečby alebo i dlhšie, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania sa.

U pacientov s anamnézou samovražedných príhod alebo s vysokým rizikom samovraždy pred začatím liečby je väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov. Preto majú byť títo pacienti starostlivo sledovaní počas liečby. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov. Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom samovražedných myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a nezvyčajných zmien v správaní a na to, že majú vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

U dospelých pacientov a detí s depresívnymi poruchami môže nastať zhoršenie depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo iných psychiatrických príznakov bez ohľadu na to, či boli liečení antidepresívami. V krátkodobých štúdiách u detí a dospievajúcich a u mladých dospelých do 25 rokov s depresívnymi poruchami a inými psychiatrickými poruchami antidepresíva zvyšovali riziko samovražedných myšlienok a samovražedného správania.

V jednej štúdií, v ktorej bol Ludiomil použitý na profylaktickú liečbu unipolárnej depresie, spôsoboval zvýšenie samovražedného správania u liečenej skupiny.

U týchto pacientov sa má zvážiť úprava liečebného režimu vrátane prípadného vysadenia lieku, zvlášť ak sú tieto zmeny závažné, nastupujú náhle alebo neboli súčasťou pôvodných symptómov pacienta.

Ludiomil sa má predpisovať v najmenšom množstve potrebnom na správne vedenie liečby pacienta, aby sa znížilo riziko predávkovania.

Kŕče/epileptické záchvaty/elektrokonvulzívna liečba

Sú zriedkavé správy o výskyte epileptických záchvatov u pacientov, ktorí sa liečili terapeutickými dávkami Ludiomilu. V niektorých prípadoch boli prítomné iné faktory, ako napr. súčasné podávanie liekov, o ktorých je známe, že znižujú prah pre epileptické záchvaty. Riziko epileptických záchvatov sa môže zvýšiť pri súčasnom podávaní neuroleptík (napr.

fenotiazíny, risperidón), keď sa náhle preruší podávanie benzodiazepínov alebo keď sa v krátkom čase prekročí odporúčané dávkovanie Ludiomilu.

Hoci sa príčinná súvislosť nedokázala, riziko epileptických záchvatov sa môže znížiť, ak sa liečba začne s nízkymi dávkami, pričom toto úvodné dávkovanie sa udrží počas 2 týždňov a potom sa dávka postupne po malých množstvách zvyšuje; podávaním najnižšej účinnej udržiavacej dávky; ak sa súčasne podávajú lieky, ktoré znižujú prah pre epileptické záchvaty (napr. fenotiazíny, risperidón), ukončí, liečba sa nezačne alebo sa s opatnosťou zmení; alebo ak nedôjde k rýchlemu ukončeniu podávania benzodiazepínov.

Súbežná elektrokonvulzívna liečba sa má podať len pod starostlivým dohľadom.

Poruchy srdca a ciev

Sú správy o tom, že tricyklické a tetracyklické antidepresíva vyvolali srdcové arytmie, sínusovú tachykardiu a predĺženie prevodového času. U pacientov liečených Ludiomilom bola vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásená ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia a arytmiá typu *torsades de pointes*, pričom niektoré z týchto prípadov sa skončili úmrtím. Preto je potrebná opatnosť u starších pacientov a pacientov s ochoreniami srdca v anamnéze vrátane infarktu myokardu, arytmií a/alebo ischemickej choroby srdca. U týchto pacientov sa predovšetkým pri dlhodobej liečbe vyžaduje sledovanie funkcie srdca vrátane EKG. Pravidelné meranie krvného tlaku je potrebné u pacientov so sklonom k ortostatickej hypotenzii.

Kombinácia s inhibítorom CYP2D6 tioridazínom môže vyvolať závažnú srdcovú arytmiu. Preto môže byť potrebné upraviť dávkovanie.

Látky účinkujúce na psychiku a tlmiace centrálnu nervovú sústavu

Príležitostne sa pozorovala aktivácia psychóz u pacientov so schizofréniou, ktorí dostávali tricyklické antidepresíva. Túto možnosť treba mať na zreteli aj pri liečbe Ludiomilom, ktorý je tetracyklické antidepresívum. Podobne sa zaznamenali hypomanické alebo manické epizódy u pacientov s bipolárnymi poruchami, keď boli liečení tricyklickými antidepresívami počas depresívnej fázy. V takýchto prípadoch môže byť potrebné znížiť dávkovanie alebo vysadiť Ludiomil a podať neuroleptikum. Súčasné podávanie s neuroleptikami (napr. fenotiazíny, risperidón) môže mať za následok zvýšenie hladín maprotilínu v plazme, zníženie prahu pre epileptické záchvaty a epileptické záchvaty (pozri časť 4.5). Kombinácia s inhibítorom CYP2D6 tioridazínom môže vyvolať závažnú srdcovú arytmiu. Preto môže byť potrebné upraviť dávkovanie.

U predisponovaných a starších pacientov môžu tricyklické antidepresíva vyvolať predovšetkým v noci farmakogénne (delirantné) psychózy; tieto psychózy odznejú bez liečby v priebehu niekoľkých dní po vysadení lieku.

Pacienti užívajúci Ludiomil majú byť upozornení na to, že ich reakcia na alkohol, barbituráty a iné látky tlmiace centrálnu nervovú sústavu môže byť intenzívnejšia.

Hypoglykémia

Možnosť hypoglykémie sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí dostávajú Ludiomil súčasne s perorálne podávanými derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom. Preto pri diabete sa majú sledovať hladiny glukózy v krvi na začiatku a na konci liečby Ludiomilom (pozri časť 4.5).

Kontrola krvného obrazu

Hoci zmeny počtu leukocytov sa pri Ludiomile zaznamenali len v ojedinelých prípadoch, pravidelné kontroly krvného obrazu a sledovanie symptómov, ako je horúčka a bolesť hrdla, sú potrebné predovšetkým počas prvých mesiacov liečby. Tieto opatrenia sa odporúčajú aj počas dlhodobej liečby.

Anestézia

Pred celkovou alebo lokálnou anestéziou je potrebné anesteziológovi upozorniť na to, že pacient dostáva Ludiomil. Je bezpečnejšie pokračovať v liečbe, ako riskovať prípadný relaps následkom vysadenia lieku pred chirurgickým zákrokom.

Populácie s osobitnou liečbou a dlhodobá liečba

Počas dlhodobej liečby sa odporúča sledovať funkciu pečene a obličiek. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní pacientom, ktorí majú v anamnéze zvýšený vnútroočný tlak, feochromocytóm, chronickú ťažkú zápchu alebo retenciu moču, hlavne ak je spojená s hypertrofiou prostaty.

Tricyklické antidepresíva môžu vyvolať paralytický ileus, zvlášť u starších a hospitalizovaných pacientov. Pri vzniku zápchy sa majú urobiť primerané opatrenia.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní pacientom s hypertyreoidizmom a pacientom liečeným hormónmi štítnej žľazy (možnosť zosilnenia nežiaducich účinkov na srdce).

Pri dlhodobej liečbe antidepresívami sa u pacientov zaznamenal zvýšený výskyt zubného kazu. Počas dlhodobej liečby sa preto odporúčajú pravidelné prehliadky chrupu.

Znížená lakrimácia a pomerné hromadenie mukoidného sekrétu, súvisiace s anticholinérgnými vlastnosťami tricyklických antidepresív, môžu poškodiť epitel rohovky u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky.

Neodporúča sa podávať Ludiomil v kombinácii s klonidínom, guanfacínom, alfa- alebo beta-sympatomimetikami (adrenalin, noradrenalin alebo dopamín) podávanými parenterálne.

Ludiomil môže zvýšiť citlivosť kože na slnečné žiarenie. Dokonca aj krátke vystavenie slnečným lúčom môže spôsobiť kožné vyrážky, svrbenie, začervenanie alebo sfarbenie. V prípade priameho vystavenia slnečnému žiareniu majú pacienti nosiť slnečné okuliare a chrániť sa vhodným odevom.

Bol hlásený prípad smrteľného predávkovania Ludiomilom. V tejto súvislosti je Ludiomil porovnateľný s inými antidepresívami.

Ukončenie liečby

Pre možné nežiaduce reakcie nemá byť liečba náhle ukončená alebo dávka náhle znížená. Ak sa rozhodne o ukončení liečby, dávkovanie sa má znižovať tak rýchlo, ako je to možné, pričom je však potrebné vziať do úvahy, že náhle vysadenie lieku sa môže spájať s určitými symptómami (pozri časť 4.8 – opis rizík pri ukončení liečby Ludiomilom).

Pediatrická populácia

Ludiomil sa nemá používať na liečbu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Laktóza

Ludiomil filmom obalené tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory a induktory CYP

Súčasné podávanie s inhibítormi CYP2D6 môže viesť k zvýšeniu koncentrácie maprotilínu až na približne 3,5-násobok u pacientov s fenotypom extenzívneho metabolizátora debrizochínu, pričom dochádza k zmene na fenotyp slabého metabolizátora (pozri časť 5.2).

Inhibítory MAO

Inhibítory MAO, ktoré sú účinnými inhibítormi CYP2D6 *in vivo*, napr. moklobemid, sú kontraindikované pre súčasné podávanie s Ludiomilom (pozri časť 4.3). Ludiomil sa nesmie podať najmenej 14 dní po ukončení liečby inhibítormi MAO pre riziko závažných interakcií, ako je hyperpyrexia, tremor, generalizované klonické kŕče, delírium a prípadne smrť. To isté platí pre podanie inhibítora MAO po predchádzajúcej liečbe Ludiomilom.

Antiarytmiká

Antiarytmiká, ktoré sú účinnými inhibítormi CYP2D6, napr. chinidín a propafenón, sa nemajú používať v kombinácii s Ludiomilom. Anticholínergné účinky chinidínu môžu s Ludiomilom vyvolať synergizmus závislý od dávky (pozri časť 4.4).

Antidiabetiká

Súčasné použitie s perorálne podávanými derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom môže potencovať hypoglykemizujúci účinok antidiabetík. Pacienti s cukrovkou majú pozorne sledovať svoju hladinu glukózy v krvi, keď sa liečba Ludiomilom začína alebo končí (pozri časť 4.4).

Neuroleptiká alebo antipsychotiká

Súčasné podávanie s neuroleptikami (napr. fenotiazíny, risperidón) môže mať za následok zvýšenie koncentrácií maprotilínu v plazme, zníženie prahu pre epileptické záchvaty a môže viesť k epileptickým záchvatom (pozri časť 4.4). Kombinácia s inhibítormi CYP2D6 tioridazínom môže vyvolať závažnú srdcovú arytmiu. Preto môže byť potrebné upraviť dávku.

Antikoagulanciá

Niektoré tricyklické antidepresíva môžu potencovať antikoagulačný účinok kumarínu, pravdepodobne inhibíciou jeho metabolizmu alebo znížením motility čriev. Nie sú dôkazy o schopnosti Ludiomilu inhibovať metabolizmus antikoagulancií, napr. warfarínu (aktívny S-enantiomér je eliminovaný CYP2C9), ale pri tejto skupine látok sa odporúča starostlivé sledovanie protrombínu v plazme.

Anticholínergné látky

Ludiomil môže potencovať účinky anticholínergných látok (napr. fenotiazíny, antiparkinsoniká, atropín, biperidén, antihistaminiká) na zrenice, centrálny nervový systém, črevá a močový mechúr.

Antihypertenzíva

Súčasné podávanie betablokátorov, ktoré sú inhibítormi CYP2D6, napr. propranololu, môže spôsobiť zvýšenie koncentrácií maprotilínu v plazme. V takýchto prípadoch sa odporúča sledovanie hladín v plazme a úprava dávkovania.

Ludiomil môže zoslabiť alebo potlačiť antihypertenzívny účinok antiadrenergických látok, ako je guanetidín, betanidín, rezerpín, klonidín a alfametyldopa. Náhle vysadenie Ludiomilu môže mať za následok aj závažnú hypotenziu. Pacienti, ktorým je potrebné súčasne podávať

lieky proti hypertenzii, preto majú dostať antihypertenzíva iného typu (napr. diuretiká, vazodilatanciá alebo betablokátory, ktoré nepodliehajú výraznej biotransformácii).

Sympatomimetiká

Ludiomil môže potencovať kardiovaskulárne účinky sympatomimetík, ako je adrenalín, noradrenalín, izoprenalín, efedrín a fenylefrín, ako aj nosových kvapiek a lokálnych anestetík (používaných napr. pri ošetrovaní chrupu). Vyžaduje sa preto dôsledný dohľad (tlak krvi, srdcový rytmus) a starostlivá úprava dávky.

Látky tlmiace centrálny nervový systém a alkohol

Pacientov užívajúcich Ludiomil je potrebné upozorniť, že ich odpoveď na alkohol, barbituráty a iné látky tlmiace CNS sa môže zosilniť.

Benzodiazepíny, barbituráty a systémové anestetiká

Súčasné podávanie s benzodiazepínmi môže vyvolať zvýšený útlm.

Metylfenidát

Metylfenidát môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám a k zvýšenému účinku tricyklických antidepresív. Preto môže byť potrebná úprava dávky.

Inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), ktoré sú inhibítormi CYP2D6, napr. fluoxetín, fluvoxamín (je tiež inhibítorom CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 a CYP1A2), paroxetín, sertralín alebo citalopram, môžu spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácií maprotilínu v plazme a vznik zodpovedajúcich nežiaducich účinkov. Vzhľadom na dlhý polčas fluoxetínu a fluvoxamínu môže tento účinok pretrvávajúť dlhšie. Preto môže byť potrebné upraviť dávku.

Látky spôsobujúce predĺženie QT intervalu

Súčasné podávanie liekov, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu, môže zvýšiť riziko ventrikulárnej arytmie vrátane ventrikulárnej tachykardie a *torsades de pointes*. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní liekov, ktoré predlžujú QT interval, a to najmä u pacientov s rizikovými faktormi.

Blokátory receptorov H₂

Hoci zatiaľ nie sú takéto správy o Ludiomile, pri súčasnom podávaní s blokátorom receptorov H₂ cimetidínom (inhibítorom niekoľkých enzýmov P450 vrátane CYP2D6 a CYP3A4) sa pozorovala inhibícia metabolizmu niekoľkých tricyklických antidepresív, čo malo za následok ich zvýšené koncentrácie v plazme a zosilnenie nežiaducich účinkov (sucho v ústach, poruchy videnia). Preto môže byť potrebné znížiť dávkovanie Ludiomilu, keď sa podáva súčasne s cimetidínom.

Perorálny fungicídny terbinafín

Súbežné použitie s perorálne podávaným fungicídnym liečivom terbinafínom (účinný inhibítor CYP2D6) môže vyvolať zvýšenie koncentrácie maprotilínu v plazme. Môže byť potrebné upraviť dávku Ludiomilu.

Účinok induktorov cytochrómu P450 na metabolizmus maprotilínu

Maprotilín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2D6 a do určitej miery CYP1A2. Nezistila sa možnosť indukcie CYP2D6, ale súčasné podávanie látok, o ktorých je známe, že indukujú CYP1A2, môže zvýšiť tvorbu desmetylmaprotilínu a znížiť účinnosť Ludiomilu. Úprava dávkovania Ludiomilu môže byť potrebná pri súčasnom podávaní látok, ktoré indukujú pečeňové enzýmy cytochrómu P450, zvlášť tie, pre ktoré je charakteristická účasť

na metabolizme tricyklických antidepresív, ako sú CYP3A4, CYP2C19 a/alebo CYP1A2 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín).

Iné interakcie

Interakcie môžu nastať s antiretrovírusovými liekmi, antiprotozoikami (napr. chinín), dihydroergotamínmi, disulfíramom a myorelaxanciami (napr. baklofén). Pri súčasnom podávaní s antiretrovírotikami môže dôjsť k zvýšenej expozícii maprotilínu, pretože môže inhibovať CYPD6. Podobne chinín, ktorý inhibuje CYP2D6, sa nemá podávať súčasne s maprotilínom, pretože je zvýšené riziko arytmií. Disulfíram môže inhibovať biotransformáciu maprotilínu, preto u pacientov, ktorí súčasne užívajú disulfíram, sa majú sledovať koncentrácie maprotilínu. Maprotilín môže zvyšovať účinky myorelaxancií.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie v pediatrickej populácii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Ludiomilu u gravidných žien. V limitovaných štúdiách na zvieratách sa nepozorovali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Ludiomil sa nemá podávať gravidným ženám, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Za predpokladu, že to klinický stav pacientky dovoľuje, Ludiomil sa má vysadiť aspoň 7 týždňov pred predpokladaným termínom pôrodu, aby sa u novorodenca zabránilo prípadným symptómom ako dyspnoe, letargia, podráždenosť, tachykardia, hypotónia, kŕče, triaška a hypotermia.

Ženy vo fertilnom veku

Žiadne zvláštne odporúčania.

Dojčenie

Maprotilín prestupuje do ľudského mlieka. Po perorálnom podávaní 150 mg denne počas 5 dní sú koncentrácie v ľudskom mlieku 1,3- až 1,5-krát vyššie ako v krvi. Hoci nie sú správy o nežiaducich účinkoch na dojča, matky užívajúce Ludiomil nemajú dojčiť.

Fertilita

Žiadne zvláštne odporúčania.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ludiomil má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientov, ktorí dostávajú Ludiomil, je potrebné upozorniť na prípadný výskyt neostrého videnia, závratov, somnolencie a iných symptómov CNS (pozri časť 4.8). V takom prípade nemajú viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo vykonávať iné potenciálne nebezpečné činnosti. Pacientov je potrebné tiež varovať, že požívanie alkoholu alebo iných liekov môže zosilniť tieto účinky (pozri časť 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú zvyčajne slabé a prechodné a obvykle vymiznú počas ďalšej liečby alebo po znížení dávkovania. Nie vždy sú úmerné koncentrácii liečiva v plazme alebo dávke.

Často je ťažké odlišiť niektoré nežiaduce účinky od symptómov depresie, ako je únava, poruchy spánku, agitovanosť, úzkosť, zápcha alebo sucho v ústach.

V prípade závažných nežiaducich účinkov, napr. neurologických účinkov alebo účinkov na psychiku, sa má Ludiomil vysadiť.

Starší pacienti sú obzvlášť citliví na anticholinérgné, neurologické alebo kardiovaskulárne účinky a účinky na psychiku. Ich schopnosť metabolizovať a vylučovať látky môže byť znížená, čo pri terapeutických dávkach môže mať za následok riziko zvýšených koncentrácií v plazme (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pri Ludiomile alebo tricyklických antidepresívach sa zaznamenali nasledujúce nežiaduce účinky.

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa výskytu (počnúc najčastejšími) podľa nasledujúcich kritérií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) vrátane ojedinelých hlásení; neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé:	Leukopénia, agranulocytóza, eozinofília, trombocytopénia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi zriedkavé:	Nepriemeraná sekrécia antidiuretického hormónu
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté:	Zvýšená chuť do jedla, abnormálny prírastok telesnej hmotnosti
Veľmi zriedkavé:	Hyponatriémia
Psychické poruchy	
Časté:	Nepokoj, úzkosť, agitovanosť, mánia, hypománia, poruchy libida, agresivita, poruchy spánku, nespavosť, zlé sny, depresia
Zriedkavé:	Delírium, stav zmätenosti, halucinácie (najmä u starších pacientov), nervozita
Veľmi zriedkavé:	Psychotická porucha, depersonalizácia
Neznáme:	Samovražedné myšlienky a samovražedné správanie*
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Somnolencia, závraty, bolesť hlavy, mierny tremor, myoklónia
Časté:	Útlm, porucha pamäti, poruchy pozornosti, parestézia, dyzartria
Zriedkavé:	Krče, akatízia, ataxia
Veľmi zriedkavé:	Dyskinéza, abnormálna koordinácia, synkopa, dysgeúzia, poruchy rovnováhy
Poruchy oka	
Časté:	Neostré videnie
Poruchy ucha a labyrintu	
Veľmi zriedkavé:	Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	

Časté:	Sínusová tachykardia, palpitácie
Zriedkavé:	Arytmia
Veľmi zriedkavé:	Poruchy prevodu (napr. rozšírenie komplexu QRS, blokáda Tawarovho ramienka, zmeny PQ), ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia, arytmia typu <i>torsades de pointes</i>
Poruchy ciev	
Časté:	Návaly tepla, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé:	Alergická alveolitída (s eozinofiliou alebo bez nej), intersticiálna choroba pľúc (napr. subakútna intersticiálna pneumonitída), bronchospazmus, upchatie nosa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Sucho v ústach
Časté:	Nauzea, vracanie, brušné ťažkosti, zápcha
Zriedkavé:	Hnačka
Veľmi zriedkavé:	Stomatitída, zubný kaz
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Zriedkavé:	Hepatitída (so žltackou alebo bez nej)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Alergická dermatitída, exantém, urtikária, fotosenzitivita, hyperhidróza
Veľmi zriedkavé:	Pruritus, kožná vaskulitída, alopecia, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Poruchy močenia
Veľmi zriedkavé:	Retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Erektálna dysfunkcia
Veľmi zriedkavé:	Zväčšenie prsníkov (gynekomastia), galaktorea
Neznáme	Sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava
Časté:	Pyrexia
Veľmi zriedkavé:	Edém (lokálny alebo generalizovaný)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	Abnormality EKG (napr. zmeny vln T a ST), zvýšený vnútroočný tlak
Zriedkavé:	Zvýšenie krvného tlaku, abnormálne hodnoty testov funkcie pečene (transaminázy, alkalická fosfatáza)
Veľmi zriedkavé:	Abnormality elektroencefalogramu, predĺženie QT intervalu na EKG
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného	

postupu	
Veľmi zriedkavé:	Pády

* Prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania boli hlásené počas liečby alebo krátko po ukončení liečby maprotilínom (pozri časť 4.4).

Abstinenčné symptómy

Hoci to nepoukazuje na závislosť, po náhlom vysadení alebo znížení dávok sa príležitostne vyskytujú nasledujúce symptómy: nauzea, vracanie, bolesť brucha, hnačka, nespavosť, bolesť hlavy, nervozita, strach a zhoršenie základnej depresie alebo návrat depresívnej nálady (pozri časť 4.4).

Zlomeniny

Epidemiologické štúdie, vykonané hlavne na pacientoch vo veku 50 rokov a viac, poukázali na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívali SSRI a tricyklické antidepresíva. Mechanizmus, ktorý vedie k tomuto riziku, nie je známy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Prejavy a príznaky predávkovania Ludiomilom sú podobné, ako sa zaznamenali pri tricyklických antidepresívach. Hlavnými komplikáciami sú srdcové a neurologické poruchy. Nekontrolované požitie akéhokoľvek množstva detmi sa má považovať za závažné a potenciálne smrteľné.

Symptómy sa obvykle objavia v priebehu 4 hodín po požití a dosiahnu najväčšiu závažnosť za 24 hodín. Pre spomalenú absorpciu (anticholinergný účinok), dlhý polčas a enterohepatálny obeh môže byť pacient v nebezpečenstve až 4 - 6 dní.

Vyskytujú sa nasledujúce prejavy a príznaky:

Centrálny nervový systém: somnolencia, stupor, kóma, ataxia, nepokoj, agitovanosť, zosilnenie reflexov, svalová stuhnutosť a choreoatetotické pohyby, kŕče.

Kardiovaskulárny systém: hypotenzia, tachykardia, arytmie, poruchy vedenia vzruchov v srdci, šok, zlyhanie srdca, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia, arytmia typu *torsades de pointes*, zastavenie srdca, pričom niektoré sa skončili smrťou.

Okrem toho sa môže vyskytnúť útlm dýchania, cyanóza, vracanie, horúčka, mydriáza, potenie a oligúria alebo anúria.

Liečba

Nie je špecifické antidotum a liečba je hlavne symptomatická a podporná. Pacienti, predovšetkým deti, ktoré mohli požiť príliš veľkú dávku Ludiomilu, sa majú hospitalizovať a dôsledne sledovať aspoň počas 72 hodín.

Žalúdok sa má čo najskôr vyprázdniť výplachom alebo vyvolaním vracania, ak je pacient pri vedomí. Ak pacient nie je pri vedomí, vracanie sa nemá vyvolať a pred začatím výplachu sa majú zabezpečiť dýchacie cesty endotracheálnou intubáciou. Odporúča sa vykonať tieto opatrenia do 12 hodín alebo dokonca aj neskôr po predávkovaní, pretože anticholinergný

účinok liečiva môže spomaliť vyprázdňovanie žalúdka. Podanie aktívneho uhlia môže pomôcť znížiť absorpciu liečiva.

Symptomatická liečba sa zakladá na moderných metódach intenzívnej starostlivosti s nepretržitým monitorovaním činnosti srdca, krvných plynov a elektrolytov a prípadnej potreby okamžitých opatrení, ako je antikonvulzívna liečba, riadené dýchanie a resuscitácia.

Sú správy o tom, že fyzostigmín vyvolal závažnú bradykardiu, asystóliu a kŕče, preto sa neodporúča jeho podanie pri predávkovaní Ludiomilom.

Hemodialýza a peritoneálna dialýza sú neúčinné pre nízku koncentráciu maprotilínu v plazme.

Pri liečbe srdcových komplikácií sa osvedčila alkalizácia plazmy hydrogenuhličitanom sodným alebo sodným laktátom. Odporúča sa urobiť klinický test krvi alebo plazmy na toxicitu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, antidepresíva, neselektívne inhibítory spätného vychytávania monoamínov, maprotilín.
ATC kód: N06AA21

Mechanizmus účinku

Maprotilín je tetracyklické antidepresívum a neselektívny inhibítor spätného vychytávania monoamínov, ktoré má spoločný celý rad základných terapeutických vlastností s tricyklickými antidepresívami. Má dobre vyvážené spektrum účinku. Zlepšuje náladu a zmierňuje úzkosť, agitovanosť a psychomotorickú retardáciu. Pri maskovanej depresii môže priaznivo ovplyvňovať somatické symptómy.

Maprotilín sa líši štruktúrou a farmakologicky od tricyklických antidepresív. Má silný a selektívny inhibičný účinok na spätné vychytávanie noradrenalínu do presynaptických neurónov kortikálnych štruktúr v centrálnej nervovej sústave, ale takmer nemá inhibičný účinok na spätné vychytávanie sérotonínu. Maprotilín má slabú až stredne silnú afinitu k centrálnym α_1 -adrenoreceptorom, výraznú inhibičnú aktivitu na histamínových H_1 -receptoroch a stredne silný anticholínergný účinok.

Predpokladá sa, že zmeny funkčnej reaktivity neuroendokrinného systému (rastový hormón, melatonín, endorfínergný systém) a/alebo neurotransmitterov (noradrenalín, sérotonín, GABA) počas dlhodobej liečby sa tiež podieľajú na mechanizme účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovom perorálnom podaní filmom obalených tabliet sa maprotilíniumchlorid pomaly, ale úplne absorbuje. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 66 až 70 %. V priebehu 8 hodín po jednorazovej perorálnej dávke 50 mg sa dosiahnu maximálne koncentrácie v krvi 48 až 150 nmol/l (15 až 47 ng/ml).

Po opakovanom perorálnom alebo intravenóznom podávaní 150 mg Ludiomilu denne sa dosiahnu rovnovážne koncentrácie v krvi 320 až 1 270 nmol/l (100 až 400 ng/ml) počas druhého týždňa liečby bez ohľadu na to, či sa toto množstvo podáva jednorazovo alebo rozdelené na tri čiastkové dávky. Rovnovážne koncentrácie maprotilínu sú priamo úmerné dávke, hoci koncentrácie sa medzi jedincami veľmi líšia. Maximálne koncentrácie v plazme sa dosiahnu po 8 až 24 hodinách.

Distribúcia

Rozdeľovací koeficient maprotilínu medzi krvou a plazmou je 1,7. Priemerný zdanlivý distribučný objem je 23 až 27 l/kg. Na bielkoviny plazmy sa viaže 88 až 90 % maprotilínu nezávisle od veku a ochorenia pacienta. Koncentrácie v mozgovomiechovom moku zodpovedajú 2 až 13 % koncentrácií v sére.

Biotransformácia

Maprotilín sa primárne eliminuje metabolizmom: iba 2 až 4 % dávky sa vylúčia nezmenené močom. Hlavnou metabolickou dráhou je tvorba metabolitu desmetylmaprotilínu. Maprotilín a desmetylmaprotilín sa primárne eliminujú hydroxyláciou a ďalšou konjugáciou metabolitov a vylučovaním močom. Hydroxylované metabolity, napr. izoméne fenoly 2- a 3-hydroxymaprotilín a 2,3-dihydrodiol, predstavujú len 4 až 8 % dávky vylúčenej močom u ľudí. Väčšina vylúčených látok sú glukuronidové konjugáty primárnych metabolitov (75 %). Zdá sa, že demetylácia maprotilínu je primárne katalyzovaná CYP2D6 a čiastočne sa na nej podieľa CYP1A2.

Eliminácia

Maprotilín sa eliminuje z krvi s priemerným polčasom 43 až 45 hodín. Priemerný systémový klírens je v rozmedzí 510 až 570 ml/min.

V priebehu 21 dní sa vylúčia močom asi dve tretiny jednorazovej dávky, prevažne ako voľné a konjugované metabolity, a asi jedna tretina stolicou.

Linearita/nelinearita

Hoci sa koncentrácie maprotilínu výrazne líšia u jednotlivých osôb, rovnovážne koncentrácie maprotilínu sú priamo úmerné dávke.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov môžu byť prítomné vyššie plazmatické koncentrácie maprotilínu ako dôsledok zníženého metabolizmu liečiva a súčasne zníženej funkcie obličiek u starších ľudí. U starších pacientov (vo veku nad 60 rokov) sú rovnovážne koncentrácie vyššie ako u mladších pacientov pri rovnakom dávkovaní; zdanlivý polčas eliminácie je dlhší a denná dávka sa má znížiť na polovicu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 24 až 37 ml/min) takmer neovplyvňuje polčas eliminácie a vylučovanie maprotilínu obličkami za predpokladu, že funkcia pečene je ešte normálna. Vylučovanie metabolitov obličkami je znížené, ale nahrádza ho zvýšené vylučovanie žľou. Maprotilín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na to, že liek je primárne eliminovaný metabolizmom, predpokladá sa výrazný vplyv na klírens lieku u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Maprotilín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Etnická senzitivita

Hoci sa vplyv etnickej a rasovej senzitivity na farmakokinetiku maprotilínu neskúmal v rozsiahlych štúdiách, na metabolizmus maprotilínu majú vplyv genetické faktory, ktoré vedú k slabému a extenzívnemu metabolizovaniu liečiva.

Pomalí a ultrarýchli metabolizátori vo vzťahu k cytochrómu P2D6

U osôb s fenotypom pomalého metabolizátora vo vzťahu k cytochrómu P2D6 (5 – 10 % kaukazskej populácie) sa predpokladá expozícia maprotilínu približne o 250 % vyššia ako u osôb s fenotypom rýchleho metabolizátora, v dôsledku čoho je farmakologický účinok silnejší a pôsobí dlhšie.

Napriek absencii správ o farmakokinetike maprotilínu a desmetylmaprotilínu u osôb s fenotypom ultrarýchleho metabolizátora predpokladá sa, že metabolizmus maprotilínu a desmetylmaprotilínu bude u týchto osôb zrýchlený. Účinok Ludiomilu je pravdepodobne u týchto osôb nižší a môže byť potrebná úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o Ludiomile (maprotilíne) získané na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity, mutagenity, karcinogénneho potenciálu, teratogenity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Maprotilín je látka intenzívne dráždiaca kožu.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

S výnimkou dráždivého účinku na kožu sa nežiaduce reakcie Ludiomilu (maprotilínu) pozorovali v predklinických skúšaníach len pri vysokých dávkach. Pripísali sa farmakodynamické aktivity Ludiomilu (maprotilínu).

Akútna toxicita

Štúdie toxicity po jednorazovom perorálnom, intravenóznom a subkutánnom podaní maprotilínu sa vykonali na rôznych druhoch zvierat. Pri intravenóznom podaní bola letálna dávka približne 30 mg/kg u myší a 38 mg/kg u potkanov. Pri perorálnom podaní je letálna dávka u myší viac ako 250-násobne vyššia, ako je rozmedzie odporúčaných terapeutických dávok, letálna dávka pri intravenóznom podaní je viac ako 10- až 60-násobne vyššia, ako je rozmedzie terapeutických dávok u ľudí.

Podráždenie kože

Maprotilín vyvolával závažné podráždenie kože, edém a nekrózu po jednorazovom a opakovanom podávaní na depilovanú kožu králika a 4 dňoch pozorovania.

Mutagenita

V sade štúdií genotoxicity *in vitro* a *in vivo* sa nepreukázali mutagénne účinky maprotilínu.

Toxicita po opakovanom podávaní a karcinogenita

Potkanom sa podával maprotilín perorálne v dávkach 10, 30 a 60 mg/kg/deň až do 78 týždňov. Podávanie 30 mg/kg/deň znášali asi dve tretiny potkanov. Viac ako polovica potkanov, ktoré dostávali 60 mg/kg/deň, zkrátka uhynula a pozorovanie tejto skupiny sa

ukončilo v 58. týždni podávania. Reverzibilnú steatózu pečene vyvolalo u väčšieho počtu potkanov podávanie dávok 30 alebo 60 mg/kg/deň. Tumorigénny potenciál maprotilínu sa nezaznamenal, ako možno usudzovať z incidencie a jednotlivých typov nádorov.

Dlhodobá toxicita maprotilínu pri perorálnom podávaní sa skúmala u psov pri dávkach 1, 10, 20 a 30 mg/kg telesnej hmotnosti počas 1 roka. Sledovanie skupiny na dávke 30 mg/kg sa pre vysokú úmrtnosť skončilo po 25 týždňoch. Epizódy kŕčov sa po 1 – 3 dňoch diagnostikovali u väčšiny psov, ktorí uhynuli spontánne alebo boli predčasne utratení. Dávky 1 a 10 mg/kg/deň sa znášali dobre. V žiadnej skupine dávok neboli na orgánoch alebo tkanivách zistené nálezy súvisiace s podávaním.

Teratogenita a reprodukčná toxicita

Všetky štandardné štúdie teratogenity a reprodukčných schopností vykonané s maprotilínom boli negatívne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý koloidný oxid kremičitý
fosforečnan vápenatý
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kyselina stearová
hypromelóza
žltý oxid železitý (E172)
polysorbát 80
oxid titaničitý (E171)
mastenec
kukuričný škrob
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC blistre, kartónová škatuľka.

Veľkosť balenia: 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Temple Chambers, 3 Burlington Road
Dublin 4
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0199/73-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1973

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022