Sp.zn. sukls194323/2019

SOUHRN ÚDAJÙ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LUDIOMIL 25 mg potahované tablety
LUDIOMIL 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje maprotilini hydrochloridum 25 mg nebo 75 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg nebo 37 mg monohydrátu laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku:
Ludiomil 25 mg potahované tablety: našedle oranžové, kulaté, lehce bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami, s vyraženým DP a půlicí rýhou na jedné straně, druhá strana hladká.
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky

Ludiomil 75 mg potahované tablety: hnědočervené, kulaté, lehce bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým FS a půlicí rýhou na jedné straně, druhá strana hladká.
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1Terapeutické indikace

<u>*Deprese*</u>
- Endogenní deprese a involuční deprese.
- Psychogenní, reaktivní a neurotické deprese a exhaustní deprese.
- Somatogenní (organické nebo symptomatické) deprese.
- Maskovaná deprese.
- Deprese při menopauze.

Ostatní depresivní poruchy nálady charakterizované úzkostí, dysforií, podrážděností, apatií (především u starších jedinců); psychosomatické a somatické příznaky při základním onemocnění depresí nebo úzkostí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Během léčby Ludiomilem musí být pacient pod lékařským dohledem.
Doporučené rozmezí dávek je mezi 75 mg a 150 mg denně. Podle závažnosti symptomů, odpovědi a tolerance pacienta může být zahajovací dávka 25 mg (1x až 3x denně) nebo 75 mg (jednou denně), potom může být dávka postupně titrována až na účinnou dávku. Denní dávka vyšší než 150 mg se nedoporučuje.

Dávkovací režim musí být stanoven individuálně a přizpůsoben stavu pacienta a terapeutické odpovědi, např. zvýšením večerní dávky a současným snížením denní dávky nebo podáním pouze jedné dávky denně.

Cílem je dosáhnout terapeutického účinku při co nejnižší možné dávce zejména u mladých dospělých, kteří ještě rostou, nebo u starších pacientů s nestabilním autonomním nervovým systémem, protože u těchto pacientů obecně častěji dochází k vývoji nežádoucích účinků.

Starší pacienti (více než 60 let):
Obecně se doporučuje nižší dávkování.
Počáteční dávka: 25 mg 1× denně
Pokud je to nezbytné, je možné denní dávku postupně zvyšovat až do 25 mg 3× denně nebo 75 mg 1× denně v závislosti na toleranci a odpovědi (viz bod 4.8 a 5.2).

Pediatrická populace:
Bezpečnost a účinnost Ludiomilu nebyla u dětí a dospívajících stanovena, proto se podávání Ludiomilu u této věkové skupiny nedoporučuje.

Porucha funkce jater
Ludiomil se má podávat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater. Ludiomil se však nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin
Ludiomil se má podávat s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Ludiomil se však nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3 a 5.2).

Přerušení léčby: Z důvodu výskytu možných nežádoucích účinků se nedoporučuje náhlé vysazení nebo náhlé snížení dávky (viz bod 4.4 a bod 4.8).

Způsob podání
Ludiomil potahované tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo zkřížená citlivost na tricyklická antidepresiva.

Maprotilin je kontraindikován u pacientů s:
- záchvatovitými onemocněními s křečemi nebo zvýšenou pohotovostí ke křečím (např. poškození mozku různé etiologie, alkoholismus).
- akutním infarktem myokardu, nebo poruchami převodního srdečního systému
- závažným poškozením hepatálních a renálních funkcí
- glaukomem s úzkým úhlem
- retencí moče (z důvodu postižení prostaty).
- současná léčba inhibitory monoaminooxidázy (MAO) (viz bod 4.5).
- akutní otravou alkoholem, hypnotiky nebo psychotropními látkami (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Antiarytmika

Antiarytmika, která jsou účinnými inhibitory CYP2D6, jako je chinidin a propafenon, se nemají užívat v kombinaci s Ludiomilem. Anticholinergní účinky chinidinu mohou být příčinou na dávce závislého synergického účinku s Ludiomilem (viz bod 4.5).

Riziko sebevraždy
Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (sebevražedné jednání). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Vzhledem k tomu, že zlepšení nemusí nastat v průběhu několika prvních týdnů léčby, pacienti by do doby tohoto zlepšení měli být důkladně sledováni. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných fázích zlepšování stavu.
V jedné studii, kde byl Ludiomil podáván jako profylaktická léčba při léčbě unipolární deprese, bylo prokázáno zvýšené suicidální chování léčené skupiny. Při porovnání možnosti fatálního předávkování je Ludiomil

srovnatelný s ostatními antidepresivy, proto musí být pacient během celé léčby pečlivě sledován a opakovaně kontrolován.
Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.
Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají vysoké riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.
U těchto pacientů je třeba zvážit úpravu léčebného režimu, včetně případného vysazení léčby a to zejména, pokud jsou tyto změny závažné, mají náhlý nástup, nebo nebyly součástí předchozích příznaků u pacienta.
Předpis na Ludiomil musí být na nejnižší množství tablet, aby umožnil dobrou léčbu pacienta a zabránil riziku předávkování.

Epileptické záchvaty
Vzácně byly publikovány případy křečí, u pacientů, bez křečových stavů v anamnéze, přestože tito nemocní byli léčeni terapeutickými dávkami Ludiomilu. V některých případech se zjistily spolupůsobící faktory jako např. současné podávání léků snižujících práh pro vznik křečí. Riziko křečí může být zvýšeno při společné terapii s antipsychotiky např. fenotiaziny nebo risperidonem (viz bod 4.5), při náhlém vysazení současně podávaných benzodiazepinů nebo rychlém zvýšení doporučené dávky Ludiomilu. Přestože příčinná souvislost nebyla stanovena, může být riziko křečí sníženo: použitím nízké počáteční dávky, udržením nízké počáteční dávky po dobu 2 týdnů a pak postupným pozvolným zvyšováním dávky; ponecháním udržovací dávky na minimální účinné hladině; opatrnou úpravou léčby nebo vyloučením současného podávání léků, které snižují práh pohotovosti ke křečím (např. fenotiaziny, risperidon), nebo vyvarováním se rychlého vysazení benzodiazepinů.
Souběžná elektrokonvulzivní terapie musí být prováděna pouze pod přísným lékařským dohledem.

Kardiovaskulární poruchy
Při léčbě tricyklickými a tetracyklickými antidepresivy byla zjištěna možnost vzniku: srdečních arytmií, sinusové tachykardie a prodloužení doby vedení vzruchů. U pacientů léčených Ludiomilem byly velmi vzácně hlášeny ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace a torsade de pointes; některé z těchto případů byly fatální. U starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, včetně infarktu myokardu, arytmií a/nebo ischemické choroby srdeční (ICHS) v anamnéze, je nutná zvýšená opatrnost. Především během dlouhodobé léčby je u těchto pacientů indikováno monitorování srdečních funkcí, včetně EKG. U pacientů se sklonem k posturální hypotenzi je nutné pravidelně kontrolovat krevní tlak.

Jiné psychiatrické účinky
U pacientů se schizofrenií léčených tricyklickými antidepresivy byla příležitostně pozorována aktivace psychózy, a je proto nutné riziko léčby Ludiomilem zvážit. Podobně byly u pacientů s bipolárními poruchami, kteří byli léčeni v depresivní fázi tricyklickými antidepresivy, zaznamenány hypomanické a manické stavy. V těchto případech je nutné snížit dávku Ludiomilu nebo lék vysadit a nasadit antipsychotickou léčbu. Výsledkem souběžné léčby antipsychotiky (např. fenothiaziny, risperidonem) může být zvýšení hladiny marprotilinu v plazmě, snížení křečového prahu a křeče (viz bod 4.5). Kombinace léčby s inhibitorem CYP2D6 thioridazinem může vyvolat těžké srdeční arytmie. Proto může být nutná úprava dávky.
U predisponovaných a starších pacientů mohou tricyklická antidepresiva vyvolat lékové (delirantní) psychózy, zejména v noci. Tyto stavy vymizí během několika dní po vysazení léku. Pacienti užívající Ludiomil mají být upozorněni, že jejich reakce na alkohol, barbituráty a jiné léky tlumící CNS mohou být silnější.

Hypoglykemie
O možnosti hypoglykemie je nutné uvažovat u pacientů léčených Ludiomilem a současně perorálními deriváty sulfonylurey nebo inzulínem. Při zahájení léčby Ludiomilem nebo jeho vysazení musí být diabetickým pacientům pečlivě monitorována hladina cukru v krvi (viz bod 4.5).

Počet leukocytů
Přestože byly změny v počtu leukocytů při léčbě Ludiomilem hlášeny pouze v ojedinělých případech, doporučuje se, především během prvních měsíců léčby, monitorovat periodicky krevní obraz a projevy, jako je horečka a bolesti v krku. Toto se také doporučuje při dlouhodobé léčbě.

Anestezie
Před celkovou nebo lokální anestezií musí být anesteziolog informován, že pacient užívá Ludiomil. Je bezpečnější pokračovat v léčbě, než před chirurgickým výkonem tuto terapii vysadit.

Léčba zvláštní populace a dlouhodobá léčba

Během dlouhodobé léčby se doporučuje monitorovat hepatální a renální funkce.
U pacientů s anamnesticky zjištěným zvýšeným nitroočním tlakem, feochromocytem, těžkou chronickou zácpou nebo retencí moče, zejména při hypertrofii prostaty, se doporučuje zvýšená opatrnost.
U starých a hospitalizovaných pacientů může při léčbě tricyklickými antidepresivy vzniknout paralytický ileus, proto je nutné věnovat zvýšenou pozornost prevenci vzniku zácpy.
Opatrnost se také doporučuje u pacientů s hypertyreózou a pacientů léčených tyreoidními přípravky (možnost zvýšení nežádoucích kardiálních účinků).
Při dlouhodobé terapii antidepresivy byl prokázán zvýšený výskyt zubních kazů, a proto se při dlouhodobé léčbě doporučují pravidelné zubní prohlídky.
Snížení sekrece slz a relativní nahromadění mukózního sekretu, související s anticholinergními účinky tricyklických antidepresiv, mohou vést k poškození korneálního epitelu a to především u pacientů, kteří nosí kontaktní čočky.

Ludiomil může zvyšovat citlivost kůže na sluneční světlo. I krátké vystavení slunci může způsobit kožní vyrážku, svědění, zarudnutí nebo odbarvení. V případě přímého vystavení se slunečnímu svitu by měli pacienti nosit sluneční brýle a chránit se vhodným oděvem.

Přerušení léčby
Z důvodu možnosti vzniku nežádoucích účinků je nutné zabránit rychlému vysazení léku nebo rychlému snížení dávky. Pokud se rozhodne o přerušení léčby, měla by být dávka léku snižována tak rychle, jak je to jen možné, s tím vědomím, že rychlé přerušení léčby může souviset s některými symptomy (viz bod 4.8).

Laktóza
Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

CYP inhibitory a induktory
U pacientů s feneotypem extenzivních metabolizérů debrisochinu může současná aplikace inhibitorů CYP2D6 vést ke zvýšení koncentrace maprotilinu až přibližně 3,5krát a konvertovat je na pomalé metabolizéry (viz bod 5.2).

Inhibitory MAO
Inhibitory monoaminooxidázy (MAO) jako moklobemid, které jsou *in vivo* účinnými inhibitory CYP2D6, jsou v podávání s Ludiomilem kontraindikovány (viz bod 4.3). Ludiomil nesmí být podáván nejméně 14 dnů po skončení léčby inhibitory MAO, aby se zabránilo riziku závažných interakcí jako hyperpyrexie, třes, generalizované klonické křeče, delirium a možné úmrtí. Totéž platí, pokud by se inhibitory MAO podávaly po předchozí léčbě Ludiomilem.

Antiarytmika
Antiarytmika, která jsou účinnými inhibitory CYP2D6, jako je chinidin a propafenon, by neměla být užívána v kombinaci s Ludiomilem. Anticholinergní účinky chinidinu mohou být příčinou na dávce závislého synergického účinku s Ludiomilem (viz bod 4.4).

Antidiabetické přípravky
Souběžné podávání perorální antidiabetik - derivátů sulfonylurey nebo inzulínu může potencovat hypoglykemický účinek antidabetik. U pacientů trpících diabetem musí být při zahájení nebo ukončení léčby Ludiomilem sledována hladina cukru v krvi (viz bod 4.4).

Antipsychotika

Souběžná léčba antipsychotiky (např. fenothiaziny, risperidonem) může mít za následek zvýšení hladiny marprotilinu v plazmě, snížení křečového prahu a křeče (viz bod 4.4). Kombinace s inhibitorem CYP2D6, thioridazinem, může vyvolat závažné srdeční arytmie. Úprava dávky je proto nezbytná.

Antikoagulancia
Některá tricyklická antidepresiva mohou potencovat antikoagulační účinek kumarinu, pravděpodobně inhibicí jeho metabolismu nebo snížením střevní motility. Neexistují údaje o schopnosti Ludiomilu inhibovat metabolismus antikoagulancií jako je warfarin (aktivní S-enantiomer odstraňovaný CYP2D6), ale doporučuje se pro tuto třídu látek pečlivě monitorovat hladinu protrombinu v plazmě.

Anticholinergní látky
Ludiomil může potencovat účinky anticholinergních látek (např. fenothiazinů, antiparkinsonik, atropinu, biperidenu, antihistaminik) na oční pupilu, centrální nervový systém (CNS), střeva a močový měchýř.

Antihypertenziva
Souběžné podávání beta blokátorů, které jsou inhibitory CYP2D6, jako je propranolol, může způsobit zvýšení koncentrace marprotilinu v plazmě. V těchto případech se doporučuje monitorovat jeho hladiny v plazmě a upravit dávkování.
Ludiomil může snižovat nebo rušit antihypertenzní účinky antiadrenergních látek, jako je guanethidin, bethanidin, rezerpin, klonidin a alfa-metyldopa. Pacienti, u kterých je současně nutná antihypertenzní léčba, by měli dostat jiná antihyperteziva (diuretika nebo vazodilatancia, která neprocházejí zmíněnou biotransformací). Náhlé vysazení Ludiomilu může vést k závažné hypotenzi.

Sympatomimetika
Ludiomil může potencovat kardiovaskulární účinky sympatomimetik jako např. adrenalinu, noradrenalinu, isoprenalinu, efedrinu a fenylefrinu, stejně tak jako nosních kapek a lokálních anestetik (např. těch, která užívají stomatologové). Z těchto důvodů jsou nutné pravidelné kontroly tlaku krve, srdeční akce a opatrná úprava dávkování.

Látky tlumící centrální nervový systém
Pacienti užívající Ludiomil musejí být varováni, že může být zesílena jejich odpověď na alkohol, barbituráty, benzodiazepiny a jiné léky tlumící CNS.

Benzodiazepiny
Souběžná aplikace benzodiazepinů může být příčinou zvýšené sedace.

Methylfenidát
Metylfenidát může způsobit zvýšení plazmatických hladin tricyklických antidepresiv a zesílit jejich účinek, proto může být nutná úprava dávkování.

SSRI
Současná léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, což jsou inhibitory CYP2D6, jako je fluoxetin nebo fluvoxamin (také inhibitor CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 a CYP1A2), paroxetin, sertralin nebo citalopram, může vést k extrémnímu zvýšení plazmatické koncentrace maprotilinu, s odpovídajícím výskytem četnosti nežádoucích účinků. Vzhledem k dlouhému poločasu fluoxetinu a fluvoxaminu, může být tento účinek prolongovaný. Proto může být nezbytná úprava dávky.

Léky prodlužující QT interval
Současné podávání léků, které způsobují prodloužení QT intervalu, může zvýšit riziko komorové arytmie včetně komorové tachykardie a torsades de pointes. Opatrnost se doporučuje při podávání léků, které prodlužují QT interval, a to zejména u pacientů s rizikovými faktory.

AntagonistéH_2 receptoru
Ačkoliv to nebylo pro Ludiomil popsáno, souběžná aplikace s antagonistou H_2-receptoru, cimetidinem (inhibitor několika enzymů P450 včetně CYP2D6 a CYP3A4), inhibuje metabolismus některých tricyklických antidepresiv, což vede ke zvýšení jejich plazmatické koncentrace a ke zvýšení nežádoucích účinků (sucho v ústech, porucha zraku), proto je často nutné při současné léčbě cimetidinem snížit dávku Ludiomilu.

Perorální antimykotika, jako je terbinafin

Souběžné podání s perorálním antimykotikem terbinafinem (silný inhibitor CYP2D6) může způsobit zvýšenou plazmatickou hladinu maprotilinu. Může být nutná úprava dávkování Ludiomilu.

Účinek induktorů cytochromu P450 na metabolismus maprotilinu
Marprotilin je primárně metabolizován CYP2D6 a částečně CYP1A2. CYP2D6 nebyl shledán indukovatelným, nicméně souběžné podání látek, o kterých je známo, že indukují CYP1A2, může zvýšit tvorbu demethylmarprotilinu a pokles účinnosti Ludiomilu. Pokud jsou souběžně podávány látky, které indukují jaterní cytochrom P450, zvláště ty, které se podílejí na metabolismu tricyklických antidepresiv, jako jsou CYP3A4, CYP2A19 anebo CYP1A2 (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) může být nutná úprava dávky Ludiomilu.

Další interakce
Může dojít k interakcím s antriretrovirovými léky, antiprotozoiky (např. chininem), dihydroergotaminy, disulfiramem a myorelaxancii. (např. baklofenem). Může dojít ke zvýšené expozici maprotilinu při současném podávání s antiretrovirotiky, protože by mohly inhibovat CYP2D6. Podobně chinin, který inhibuje CYP2D6 by neměl být podáván ve stejnou dobu jako maprotilin, protože je zde zvýšené riziko arytmií. Disulfiram může inhibovat biotransformaci maprotilinu, a proto měly být sledovány hladiny maprotilinu, pokud jej pacienti užívají v kombinaci s disulfiramem. Maprotilin může zvýšit účinky myorelaxancií.

Pediatrická populace
Nebyly provedeny žádné interakční studie pro pediatrickou populaci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Zhoršení fertility, poškození plodu, teratogenní nebo mutagenní účinky nebyly na zvířatech prokázány, ale bezpečné podávání léku těhotným ženám nebylo dosud potvrzeno.
V ojedinělých případech bylo hlášeno podezření na souvislost mezi Ludiomilem a nežádoucími účinky na lidský plod, proto se podávání Ludiomilu těhotným ženám nedoporučuje, pokud přínos léčby výrazně nepřeváží riziko postižení plodu.
Ludiomil se musí vysadit nejméně 7 týdnů před plánovaným termínem porodu, za předpokladu, že to klinický stav pacientky dovolí. Je nutné kontrolovat klinický stav novorozence, předcházet možným symptomům jako dyspnoe, letargie, podrážděnost, tachykardie, hypotonie, křeče, neklid a hypotermie novorozence.

Kojení
Maprotilin je vylučován do mateřského mléka. Po perorálním podání 150 mg denně po dobu 5 dní převýší koncentrace v mateřském mléce koncentraci v plazmě 1,3 - 1,5krát. Přestože nebyly zaznamenány nežádoucí účinky na dítě, neměly by matky, které užívají Ludiomil, kojit.

Fertilita
Žádné zvláštní doporučení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ludiomil má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti, kteří jsou léčeni Ludiomilem, by měli být upozorněni, že se u nich může vyskytnout např. rozmazané vidění, ospalost a jiné příznaky týkající se CNS (viz bod 4.8). V těchto případech je zakázáno řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje vyžadující zvýšenou pozornost nebo dělat jiné nebezpečné činnosti. Pacienti musejí být také varováni, že požívání alkoholu nebo i jiných léků může tyto účinky zesílit (viz bod 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou většinou mírné, přechodné a obvykle vymizí při pokračování léčby nebo po snížení dávky. Ne vždy odpovídají hladinám léku v plazmě nebo dávce. Často je obtížné odlišit nežádoucí účinky léčby od příznaků deprese jako je únava, poruchy spánku, agitovanost, úzkost, zácpa nebo sucho v ústech.
V případě vážných nežádoucích účinků např. neurologického nebo psychiatrického charakteru musí být léčba Ludiomilem přerušena.

Starší pacienti jsou zvláště citliví na anticholinergní, neurologické, psychiatrické nebo kardiovaskulární účinky. Jejich schopnost metabolizovat a vylučovat látky může být snížena, což má za následek riziko zvýšení jejich plazmatických koncentrací i při obvyklých terapeutických dávkách (viz bod 4.2, 5.2).
Následující nežádoucí účinky byly hlášeny jak při léčbě Ludiomilem, tak i tricyklickými antidepresivy.

Tabulka 1

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence výskytu, nejčastěji se vyskytující jako první, při použití následující konvence: *velmi časté (>1/10); časté (>1/100 až <1/10); méně časté (>1/1000 až <1/100); vzácné (>1/10 000 až, <1/1000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).*

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné:	Leukopenie, agranulocytóza, eosinofilie, trombocytopenie
Endokrinní poruchy	
Velmi vzácné:	Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Zvýšená chuť k jídlu, abnormální zvýšení tělesné hmotnosti
Velmi vzácné	Hyponatrémie
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Neklid, úzkost, agitovanost, mánie, hypománie, poruchy libida, agresivita, porucha spánku, nespavost, noční můry, deprese
Vzácné:	Delirium, stavy zmatenosti, halucinace, (zvláště u starších pacientů); nervozita
Velmi vzácné:	Psychotické poruchy, depersonalizace
Není známo	Sebevražedné myšlenky a chování (během léčby byly hlášeny kazuistiky sebevražedných myšlenek a chování, během nebo krátce po ukončení léčby maprotilinem (viz také bod 4.4)
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Ospalost, závratě, bolest hlavy, třes, myoklonus
Časté:	Sedace, zhoršení paměti, porucha pozornosti, parestézie (necitlivost, brnění), dyzartrie
Vzácné:	Křeče, akatizie, ataxie
Velmi vzácné:	Dyskineze, abnormální koordinace, poruchy rovnováhy, synkopa, porucha chuti
Poruchy oka	
Časté:	Rozmazané vidění, poruchy oční akomodace, zvýšení nitroočního tlaku
Poruchy ucha a labyrintu	
Velmi vzácné:	Tinitus
Srdeční poruchy	
Časté:	Sinusová tachykardie, palpitace
Vzácné:	Arytmie.
Velmi vzácné:	Poruchy převodu vzruchů (např. rozšíření QRS komplexu, blokáda Tawarova ramínka, změny na PQ), prodloužení QT intervalu, ventrikulární

	tachykardie, ventrikulární fibrilace, torsade de pointes
Cévní poruchy Časté:	Návaly, orthostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi vzácné:	Alergická alveolitida (s eosinofilií nebo bez ní), intersticiální onemocnění plic (tzv. subakutní intersticiální pneumonitida), bronchospasmus, nosní obstrukce
Gastrointestinální poruchy Velmi časté:	Sucho v ústech
Časté:	Nauzea, zvracení, bolest břicha, zácpa
Vzácné:	Průjem
Velmi vzácné:	Stomatitida, zubní kazy
Poruchy jater a žlučových cest Vzácné:	Hepatitida (se žloutenkou nebo bez ní)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Časté:	Alergická dermatitida (vyrážka, kopřivka), fotosenzitivita, hyperhidróza
Velmi vzácné:	Svědění, kožní vaskulitida, alopecie, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Časté:	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Poruchy močení
Velmi vzácné:	Retence moče
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Poruch erekce
Velmi vzácné:	Gynekomastie, galaktorea
Není známo	Sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Únava
Časté:	Pyrexie
Velmi vzácné:	Lokální nebo generalizovaný edém
Vyšetření Časté:	Elektrokardiogram (abnormální změny na EKG) např. změny ST a T vlny
Vzácné	Zvýšení krevního tlaku, abnormální jaterní funkční testy (transaminázy, alkalické fosfatázy)
Velmi vzácné:	Abnormální elektroencefalogram
Poranění, otravy a procedurální komplikace Velmi vzácné:	Pády

Projevy z vysazení:

Ačkoliv nejsou indicie návyku, mohou se po rychlém vysazení léku nebo po snížení dávky vyskytnout následující projevy: nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, nespavost, bolest hlavy, nervozita, úzkost a zhoršení stávající deprese nebo opakovaný výskyt depresivních nálad (viz bod 4.4).

Fraktury

Epidemiologické studie, především u pacientů ve věku 50 let nebo starších, vykazují zvýšené riziko zlomenin kostí u pacientů užívajících SSRI a tricyklická antidepresiva. Mechanismus tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy
Příznaky a projevy předávkování Ludiomilem jsou podobné jako u tricyklických antidepresiv. Hlavními komplikacemi jsou kardiální abnormality a neurologické poruchy. U dětí se musí náhodné požití jakéhokoli množství považovat za závažnou a potenciálně fatální příhodu.
Příznaky se objevují obvykle do 4 hodin po požití a dosahují nejzávažnějšího stupně v prvních 24 hodinách. Vzhledem k prodloužené absorpci (anticholinergní efekt), dlouhému poločasu a enterohepatálnímu oběhu, může přetrvávat riziko pro pacienta 4 až 6 dnů.

Mohou se vyskytnout následující příznaky a projevy:

Centrální nervový systém: ospalost, stupor, koma, ataxie, neklid, agitovanost, zvýšené reflexy, svalová ztuhlost a choreoatetóza, křeče.

Kardiovaskulární systém: hypotenze, tachykardie, arytmie, poruchy převodního systému myokardu, šok, srdeční selhání, ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace, torsade de pointes, srdeční zástava, z nichž některé mohou být fatální.
Navíc se může objevit útlum dechu, cyanóza, zvracení, horečka, mydriáza, pocení a oligurie nebo anurie.

Léčba:
Neexistuje specifické antidotum, a léčba je proto pouze symptomatická a podpůrná.
Pacienti, zvláště děti, u kterých je podezření na předávkování Ludiomilem, musejí být hospitalizováni na jednotce intenzivní péče po dobu nejméně 72 hodin.

Žaludek by měl být vyprázdněn laváží v nejkratším možném čase. V případě, že je pacient při vědomí, je možné vyvolat zvracení. Pokud není pacient při vědomí, musí být dýchací cesty zajištěny endotracheální trubicí s nafukovací manžetou ještě před zahájením žaludeční laváže a zvracení nesmí být indukováno. Tato opatření se doporučují provést do 12 hodin (eventuálně i po delší době) po předávkování, protože anticholinergní účinek léku může prodloužit žaludeční pasáž.
Podání aktivního uhlí může snížit absorpci.

Symptomatická léčba je založena na moderních metodách intenzivní péče s nepřetržitým monitorováním kardiálních funkcí, krevních plynů a elektrolytů, s možností neodkladných zákroků jako je antikonvulzivní léčba, řízené dýchání a resuscitace. Vzhledem k tomu, že byly po podání fysostigminu popsány závažné bradykardie, asystolie a křeče, jeho podávání se při předávkování Ludiomilem nedoporučuje. Hemodialýza nebo peritoneální dialýza nejsou účinné, protože plazmatické koncentrace marprotilinu jsou nízké.

Při léčbě srdečních komplikací se osvědčila alkalizace plazmy hydrogenuhličitanem sodným nebo natrium-laktátem. Doporučuje se klinicko-toxikologické vyšetření krve nebo plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti
Farmaceutická skupina: Psychoanaleptika, antidepresiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů;
ATC kód: N06A A21.

Maprotilin je tetracyklické antidepresivum, neselektivní inhibitor reuptaku monoaminů, které sdílí některé základní vlastnosti s tricyklickými antidepresivy.Maprotilin, jako léčivá látka Ludiomilu, se od tricyklických antidepresiv liší strukturou i farmakologicky. Je to silný selektivní inhibitor reuptaku noradrenalinu v presynaptických neuronech kůry CNS, ale má jen velmi slabý inhibiční účinek na reuptake serotoninu. Maprotilin má slabou až střední afinitu k centrálním alfa$_1$-adrenoreceptorům CNS, má však středně silný anticholinergní a výrazný inhibiční účinek na histaminové H_1 receptory.
Při dlouhodobé léčbě se funkční změny v odpovědi neuroendokrinního systému (růstového hormonu, melatoninu, endorfinového systému) nebo neurotransmiterového systému (noradrenalinu, serotoninu, GABA) zahrnují do spektra mechanismu účinku Ludiomilu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Léčivá látka, maprotilin hydrochlorid, se po jednorázovém perorálním podání ve formě potahovaných tablet vstřebává pomalu, ale kompletně. Střední hodnota absolutní biologické dostupnosti je přibližně 70%.
Během 8 hodin po podání dávky 50 mg maprotilinu perorálně, je vrcholová koncentrace látky v krvi 48 až 150 nmol/l (15 až 47 ng/ml).
Po opakované aplikaci dávky 150 mg maprotilinu denně, a to perorálně i intravenózně, je během druhého týdne léčby dosaženo steady-state koncentrace v krvi 320 - 1270 nmol/l (100 - 400 ng/ml), a to bez ohledu na to, zda je denní dávka podána jednorázově nebo frakcionovaně ve 3 dílčích dávkách.
Steady-state koncentrace jsou přímo úměrné velikosti dávky, i když absolutní koncentrace se značně liší u každého jednotlivce.
Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 8-24 hodinách.

Distribuce
Koeficient pro přepočet koncentrace maprotilinu v krvi a plazmě je 1,7. Průměrný distribuční objem je 23 - 27 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je 88 - 90% a to bez závislosti na věku a onemocnění pacienta.
Koncentrace v mozkomíšním moku odpovídá 2 - 13% hodnoty v séru.

Biotransformace
Maprotilin je intenzivně metabolizován a pouze 2 - 4% dávky jsou vyloučeny v nezměněné formě močí. Hlavní metabolickou cestou je tvorba metabolitu, demethymaprotilinu. Primárním způsobem vylučování maprotilinu a demethylmaprotilinu je hydroxylace a dále konjugace metabolitů a vylučování močí. Hydroxylované metabolity jako isomerické fenoly, 2- a 3-hydroxymaprotilin a 2,3-dihydrodiol, představují pouze 4 – 8% dávky vyloučené močí. Primární metabolity se vylučují převážně ve formě glukuronidových konjugátů (75%). Předpokládá se, že demetylace marprotilinu je katalyzována především CYP2D6 s částečným přispěním CYP1A2.

Vylučování
Maprotilin je vylučován z krve s průměrným poločasem 43 - 45 hodin. Průměrná celková clearence je v rozmezí 510 - 570 ml/min.
Během 21 dnů jsou dvě třetiny z celkové jednorázově podané dávky vyloučeny močí jako volné nebo konjugované metabolity a jedna třetina se vylučuje stolicí.

Linearita/nelinearita
Maprotilin vykazuje farmakokinetiku přímo úměrnou dávce v rozmezí dávek 25 až 150 mg.

Další speciální populace

Starší pacienti
U starších pacientů (nad 60 let) jsou steady-state koncentrace při stejné dávce vyšší než u mladších pacientů, eliminační poločas je delší a denní dávky by měly být poloviční (viz bod 4.2 4.8). Při poruše renálních funkcí (clearence kreatininu 24 - 37 ml/min) za předpokladu, že jaterní funkce jsou ještě normální, není poločas vylučování maprotilinu močí příliš ovlivněn. Vylučování metabolitů močí je snížené, ale je nahrazeno zvýšeným vylučováním žlučí.

Porucha funkce ledvin

Ludiomil se má podávat s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Maprotilin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3)

Porucha funkce jater
Ludiomil se má podávat s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že lék je extenzivně metabolizován, předpokládá se významný dopad na clearance léku u pacientů se selháním jater (viz bod 5.2). Maprotilin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Etnická citlivost
I když vliv etnické citlivosti a rasy na farmakokinetiku maprotilinu nebyl studován, metabolismus maprotilinu se řídí genetickými faktory, které vedou k pomalému a extenzivnímu metabolismu léku.

Pomalí a ultrarychlí metabolizátoři CYP2D6
U jedinců s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2D6 (5 – 10% bělošské populace) se předpokládá expozice maprotilinu ~ 250% vyšší než u jedinců s fenotypem rychlého metabolizátora, což způsobuje silnější a delší farmakologický účinek.
I přes nedostatek jakýchkoliv dat o farmakokinetice maprotilinu a desmethylmaprotilinu u jedinců s fenotypem ultrarychlého metabolizátora se předpokládá, že metabolismus maprotilinu a desmethylmaprotilinu bude u těchto jedinců urychlen. U těchto jedinců se účinek Ludiomilu pravděpodobně sníží a může být nutná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě výsledků konvenčních studií toxicity, genotoxicity, mutagenity, kancerogenního potenciálu, teratogenity a reprodukční toxicity při jednorázovém a opakovaného podání neodhalila předklinická data Ludiomilu (maprotilinu) žádné zvláštní riziko pro člověka. Maprotilin způsobuje vážné podráždění kůže.

V předklinických studiích se účinky vyskytly pouze po expozici, kterou lze bezpochyby určit jako nadměrečnou oproti maximální expozici u člověka a která představuje zanedbatelnou důležitost pro klinické použití.

S výjimkou dráždivých účinků Ludiomilu (maprotilinu) na kůži, se nežádoucí účinky v předklinických studiích vyskytly pouze při vysokých dávkách. Byly přiřazeny farmakodynamické aktivitě Ludiomilu (maprotilinu).

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity po jednorázovém podání byly provedeny na různých druzích, perorální, intravenózní a subkutánní cestou podání. Z intravenózního podání vyplynuly letální dávky cca 30 mg/kg u myší a cca 38 mg/kg u potkanů. Perorální letální dávka u myší převýšila doporučený terapeutický rozsah 250 krát, zatímco intravenózní letální dávka překročila terapeutický dávkovací rozsah u lidí 10 až 60 krát.

Podráždění kůže

Maprotilin vyvolával vážné podráždění kůže, edém a nekrózu po jednorázovém i opakovaném podání na depilovanou kůži králíků a po dobu 4denního pozorování.

Mutagenita

Nebyl zaznamenán žádný mutagenní účinek maprotilinu *in vitro* a *in vivo* studiích genotoxicity.

Toxicita po opakovaném podání a kancerogenita

Potkani byli léčeni perorálními dávkami maprotilinu 10, 30 a 60 mg/kg/den po dobu až 78 týdnů. Léčba dávkou 30 mg/kg/den byla tolerována asi u dvou třetin potkanů. Více než polovina potkanů léčených dávkou 60 mg/kg/den předčasně zemřela a léčba této skupiny byla ukončena v 58. týdnu. U několika potkanů léčených buď 30 mg/kg/den nebo 60 mg/kg/den byla zaznamenána reversibilní změna tuku v játrech. Jak bylo odvozeno z incidence a individuálních typů tumorů, nebyl zaznamenán žádný potenciál tvorby nádorů.

Dlouhodobá toxicita po perorálním podání byla zkoumána u psů s dávkováním 1, 10, 20 a 30 mg/kg tělesné hmotnosti na den po dobu 1 roku. Kvůli vysoké mortalitě byla léčba skupiny na dávce 30 mg/kg ukončena ve

25. týdnu. Epizody křečí byly diagnostikovány po 1-3 dnech u většiny psů, kteří zemřeli samovolně nebo byli předčasně utraceni. Dávky 1 a 10 mg/kg byly dobře tolerovány. V žádné ze skupin uvedených dávek nebyly zjištěny žádné nálezy na orgánech nebo tkáních, které by souvisely s léčbou.

Teratogenita a reprodukční toxicita

Všechny standardní studie teratogenity a reprodukční toxicity provedené s maprotilinem byly negativní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý, fosforečnan vápenatý, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, kyselina stearová 95%, hypromelosa, žlutý oxid železitý (E172), polysorbát 80, oxid titaničitý (E171), mastek, kukuřičný škrob, červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility
Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání
Uchovávejte při teplotě do 30 ºC.

6.5 Druh obalu a velikost balení
Al/PVC/PVDC perforovaný jednodávkový blistr, krabička
Potahované tablety:
30 x 25 mg,
20 x 75 mg,

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amdipharm Limited, Temple Chambers, Burlington Road, Dublin 4, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

LUDIOMIL 25 - 30/199/73 – B/C
LUDIOMIL 75 - 30/199/73 – C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 4. 1974
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 4. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 11. 2019