

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος  
Ludiomil® δισκία επικαλυμένα με υμένιο των 25mg, 50mg και 75mg  
(Maprotiline)**

---

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ludiomil® δισκία επικαλυμένα με υμένιο των 25mg, 50mg και 75mg

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά**

Το δραστικό συστατικό είναι η 1-(3-methylaminopropyl)-dibenzo [b,e]bicyclo[2.2.2] octadiene hydrochloride (=maprotiline hydrochloride).

Ενα επικαλυμένο δισκίο περιέχει 25mg, 50mg ή 75mg maprotiline hydrochloride.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία επικαλυμένα με υμένιο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Κατάθλιψη και ιδίως η συνοδευόμενη από άγχος ή ψυχοκινητική ανησυχία.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η δοσολογία εξατομικεύεται και προσαρμόζεται στην κατάσταση και την ανταπόκριση του ασθενούς. Μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων η δοσολογία μπορεί να μειωθεί ώστε να χορηγείται η δυνατόν μικρότερη αποτελεσματική δόση, ιδίως σε παιδιά και υπερήλικες.

Τα δισκία Ludiomil πρέπει να λαμβάνονται ακέραια με επαρκή ποσότητα νερού.

Ηπια έως μέτρια κατάθλιψη, 25 - 75 mg σε μία ή τρεις ημερήσιες δόσεις. Βαριά κατάθλιψη, αρχική δόση 75 mg ημερησίως που μπορεί να αυξηθούν σταδιακά έως την μέγιστη δόση των 150 mg κατανεμημένων σε μία έως τρεις ημερήσιες δόσεις.

Στα παιδιά η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 75 mg ημερησίως.

Στους εφήβους, εάν χρειασθεί, μπορεί να φθάσει έως 150 mg.

Στους υπερήλικες η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 75 mg.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη μαπροτιλίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος, γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα τρικυκλικά ή τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά. Επιληψία ή άλλες καταστάσεις, που συνοδεύονται ή μπορεί να προκαλέσουν σπασμούς.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, πορφυρία. Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, κατακράτηση ούρων από υπερτροφία του προστάτου. Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της MAO, δηλητηρίαση με οιοπνευματώδη, υπνωτικά, αναλγητικά ή ψυχοτρόπα φάρμακα.

#### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### **4.4.1 Προειδοποιήσεις**

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς χωρίς ιστορικό τέτοιων κρίσεων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις Ludiomil. Σε μερικές περιπτώσεις συνυπήρχαν και άλλοι παράγοντες, όπως ταυτόχρονη αγωγή με φάρμακα, που είναι γνωστό ότι μειώνουν την ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Ο κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων μπορεί να αυξηθεί σε ταυτόχρονη αγωγή με φαινοθειαζίνες (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης"), με βενζοδιαζεπίνες, που διακόπτονται απότομα ή όταν γίνεται ταχεία αύξηση και υπέρβαση της συνιστώμενης δοσολογίας του Ludiomil. Ενώ δεν έχει διαπιστωθεί αιτιατή σχέση, μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης των κρίσεων με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλή δοσολογία, με τη διατήρηση της αρχικής δοσολογίας για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια σταδιακή αύξηση με διατήρηση της δοσολογίας συντήρησης στο ελάχιστο αποτελεσματικό επίπεδο, με προσεκτική αλλαγή ή αποφυγή ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής με φάρμακα, που μειώνουν την ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων (δηλ. φαινοθειαζίνες) ή αποφυγή γρήγορης μείωσης των βενζοδιαζεπινών.

Τα τρικυκλικά και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά έχει αναφερθεί ότι προκαλούν καρδιακές αρρυθμίες, κολπική ταχυκαρδία και επιμήκυνση του χρόνου αγωγής. Εφιστάται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, περιλαμβανομένων ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου, αρρυθμιών ή/και ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Σ'αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας, περιλαμβανόμενου του ΗΚΓ, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Τακτικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης απαιτούνται για ασθενείς επιρρεπείς σε ορθοστατική υπόταση.

Επανεμφάνιση της ψύχωσης έχει παρατηρηθεί περιστασιακά σε σχιζοφρενικούς ασθενείς, που παίρνουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και πρέπει να θεωρηθεί σαν κίνδυνος με το Ludiomil. Γι'αυτό το λόγο συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση αντιψυχωσικών. Ομοίως έχουν αναφερθεί επεισόδια υπομανίας ή μανίας σε ασθενείς με κυκλικές συναισθηματικές διαταραχές, ενώ ήταν κάτω από θεραπεία με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κατά τη διάρκεια καταθλιπτικής φάσης. Σ'αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να

είναι αναγκαία η μείωση της δοσολογίας του Ludiomil ή η διακοπή του φαρμάκου και η χορήγηση αντιψυχωσικού παράγοντα.

#### 4.4.2 Προφυλάξεις

Ο κίνδυνος αυτοκτονίας είναι υψηλός στη βαρεία κατάθλιψη και μπορεί να υπάρχει μέχρι να επέλθει σημαντική βελτίωση. Υπάρχουν αναφορές ότι τα αντικαταθλιπτικά μπορούν, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιτείνουν τάσεις αυτοκτονίας. Σε μία μελέτη, όπου χορηγήθηκε το Ludiomil σαν προφυλακτική θεραπεία σε μονοπολική κατάθλιψη, υπήρξαν ενδείξεις για αύξηση της συμπεριφοράς αυτοκτονίας στην υπό θεραπεία ομάδα. Αναφέρθηκε ότι το Ludiomil ήταν συγκρίσιμο με άλλα αντικαταθλιπτικά σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση με θανατηφόρο υπερδοσολογία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια όλων των σταδίων της αγωγής.

Σε ασθενείς με προδιάθεση, και ηλικιωμένους ασθενείς, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν φαρμακογενείς (παραληρηματικές) ψυχώσεις, ιδιαίτερα τη νύχτα και γι' αυτό συνιστώνται μικρότερες δόσεις. Αυτά τα συμπτώματα εξαφανίζονται χωρίς θεραπεία μέσα σε λίγες ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Η απότομη διακοπή ή μείωση της δόσης πρέπει να αποφεύγεται, λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε "Ανεπιθύμητες ενέργειες"). Ταυτόχρονη θεραπεία με ΗΣΘ (ηλεκτροσπαστική θεραπεία) πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από προσεκτική επιτήρηση.

Αν και μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί μεταβολές των μετρήσεων των λευκών αιμοσφαιρίων με Ludiomil, απαιτούνται περιοδικές μετρήσεις των λευκών αιμοσφαιρίων και επαγρύπνηση για πιθανά πρώιμα συμπτώματα, όπως πυρετός και κυνάγχη, ιδιαίτερα κατά τους λίγους πρώτους μήνες της θεραπείας. Οι μετρήσεις συνιστώνται και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας συνιστάται ο έλεγχος της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

Χρήση με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, χρόνιας δυσκοιλιότητας ή ιστορικό επίσχεσης ούρων, ιδιαίτερα σε παρουσία υπερτροφίας του προστάτη.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν παραλυτικό ειλεό, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε νοσηλεύομενους ασθενείς. Πρέπει να λαμβάνονται, κατά συνέπεια, κατάλληλα μέτρα εάν παρουσιασθεί δυσκοιλιότητα ή μετεωρισμός.

Χρήση με προσοχή σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και ασθενείς κάτω από θεραπεία με σκευάσματα θυρεοειδικής ορμόνης (πιθανή αύξηση καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών).

Επιδείνωση της οδοντικής τερηδόνας έχει αναφερθεί σε μακροχρόνια θεραπεία με αντικαταθλιπτικά. Συνιστώνται, κατά συνέπεια, τακτικοί οδοντιατρικοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας.

Μειωμένη δακρύρροια, που έχει σχέση με τις αντιχολινεργικές ιδιότητες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον κερατοειδή σε ασθενείς, που φορούν φακούς επαφής. Πριν από γενική ή τοπική αναισθησία, πληροφορήστε τον αναισθησιολόγο ότι ο ασθενής παίρνει Ludiomil. Είναι ασφαλέστερο να συνεχισθεί η θεραπεία από το να διακινδυνεύσουμε το ενδεχόμενο πιθανής επιδείνωσης λόγω διακοπής του φαρμάκου πριν από την εγχείρηση. Εφιστάται η προσοχή σε παιδιά και ασθενείς με γλαύκωμα.

Επίσης εφιστάται η προσοχή σε διαβητικούς ασθενείς, επειδή τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μεταβάλλουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μη δώσετε Ludiomil για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς της MAO. (κίνδυνος σοβαρών αλληλεπιδράσεων, όπως υπερπυρεξία, τρόμος, γενικευμένοι κλονικοί σπασμοί, παραλήρημα, υπερτασικές κρίσεις και πιθανός θάνατος). Το ίδιο εφαρμόζεται όταν χορηγείται ένας αναστολέας της MAO μετά από προηγούμενη θεραπεία με Ludiomil.

Το Ludiomil μπορεί να μειώσει ή και να εξουδετερώσει τις αντιυπερτασικές ενέργειες των φαρμάκων που προκαλούν αποκλεισμό των αδρενεργικών νευρώνων, όπως γουανεθιδίνη, μπεθανιδίνη, ρεζερπίνη, κλονιδίνη και α-methyl dopa. Οι ασθενείς, που χρειάζονται και αντιυπερτασική αγωγή, πρέπει, κατά συνέπεια, να πάρουν αντιυπερτασικά διαφορετικού τύπου (π.χ. διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά ή β-αναστολείς). Η απότομη διακοπή του Ludiomil μπορεί να έχει επίσης σαν αποτέλεσμα εμφάνιση σοβαρής υπότασης.

Το Ludiomil μπορεί να ενισχύσει τις καρδιαγγειακές δράσεις των συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων, όπως αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ισοπρεναλίνη, εφεδρίνη και φαινυλεφρίνη, καθώς επίσης των ρινικών σταγόνων και των τοπικών αναισθητικών (π.χ. στην οδοντιατρική), που περιέχουν τέτοιες ουσίες.

Κατά συνέπεια απαιτούνται στενή παρακολούθηση (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός) και προσεκτική προσαρμογή της δοσολογίας.

Το Ludiomil μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις των αντιχολινεργικών φαρμάκων (π.χ. φαινοθειαζίνες, αντιπαρκινσονικοί παράγοντες, ατροπίνη, βιπεριδίνη, αντιισταμινικά) στην κόρη του οφθαλμού, το ΚΝΣ, τα έντερα και την κύστη.

Το Ludiomil δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αντιαρρυθμικούς παράγοντες του τύπου κινιδίνης ή προκαϊναμίδης. Οι αντιχολινεργικές επιδράσεις της κινιδίνης ή προκαϊναμίδης μπορεί να προκαλέσουν δοσοεξαρτώμενη συνεργική δράση με το Ludiomil.

Ταυτόχρονη θεραπεία με *μείζονα ηρεμιστικά* ενδέχεται να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα Ludiomil στο πλάσμα, μειωμένη

ουδό εμφάνισης σπασμών και επιληπτικές κρίσεις. Ο συνδυασμός με θειοριδαζίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή καρδιακή αρρυθμία.

Φάρμακα, που ενεργοποιούν τα ηπατικά μικροσωματικά ένζυμα, όπως βαρβιτουρικά, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και από το στόμα αντισυλληπτικά μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό του Ludiomil με αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητάς του. Εάν υπάρχει ανάγκη, η δοσολογία πρέπει να προσαρμοσθεί. Τα επίπεδα φαινοτοΐνης ή καρβαμαζεπίνης στον ορό μπορούν επίσης να αυξηθούν με αντιστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σ'αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να υπάρξει ανάγκη αναπροσαρμογής της δοσολογίας αυτών των φαρμάκων.

Η μεθυλφαινιδάτη μπορεί να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα με αποτέλεσμα να ενισχυθούν οι επιδράσεις τους.

Οι συγκεντρώσεις μαπροτιλίνης (Ludiomil) στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν, όταν χορηγείται το φάρμακο ταυτόχρονα με β-αναστολείς, όπως η προπρανολόλη, που πιθανόν μειώνουν το μεταβολισμό της λόγω μείωσης της αιματικής ροής του ήπατος. Σε αυτές τις περιπτώσεις να ελέγχονται τα επίπεδα στο πλάσμα και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία.

Το Ludiomil μπορεί να προάγει την αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών φαρμάκων αναστέλλοντας το μεταβολισμό τους στο ήπαρ. Απαιτείται προσεκτικός έλεγχος της προθρομβίνης του πλάσματος. Εάν είναι ανάγκη, να μειωθεί η δοσολογία του αντιπηκτικού.

Η ταυτόχρονη αγωγή με από το στόμα σουλφονουλιδίες ή ινσουλίνη μπορεί να ενισχύσει την υπογλυκαιμική δράση τους. Διαβητικοί ασθενείς πρέπει να ελέγχουν τη γλυκόζη του αίματός τους κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με Ludiomil.

Η ταυτόχρονη αγωγή με φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα πολύ αυξημένες συγκεντρώσεις μαπροτιλίνης στο πλάσμα με αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω της μεγάλης ημιπεριόδου ζωής της φλουοξετίνης και της φλουβοξαμίνης, η επίδραση αυτή μπορεί να παραταθεί.

Οι ασθενείς, που παίρνουν Ludiomil, πρέπει να προειδοποιούνται ότι η κατασταλτική απάντησή τους στα οιοπνευματώδη, τα βαρβιτουρικά, τα νευροληπτικά, τα αναισθητικά και άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ μπορεί να είναι υπερβολική.

Η ταυτόχρονη αγωγή με τις βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κατευνασμό. Η ταυτόχρονη χορήγηση με λίθιο σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών.

Αν και δεν υπάρχουν αναφορές με το Ludiomil, η σιμετιδίνη έχει δείξει ότι αναστέλλει το μεταβολισμό αρκετών τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις των τελευταίων στο πλάσμα και αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (ξηροστομία, διαταραγμένη όραση). Κατά συνέπεια μπορεί να χρειασθεί να μειωθεί η δοσολογία του Ludiomil όταν χορηγείται ταυτόχρονα με σιμετιδίνη.

Επίσης το κάπνισμα επιταχύνει το μεταβολισμό των τρικυκλικών και μειώνει τις συγκεντρώσεις τους στο αίμα.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

##### *Χρήση κατά την κύηση*

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογόνες ή μεταλλαξιογόνες επιδράσεις και δεν υπήρξε μαρτυρία μειωμένης γονιμότητας ή βλάβης στο έμβρυο. Ομως η ασφαλής χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει αποδειχθεί. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις, που υποδηλούν πιθανή συσχέτιση μεταξύ του Ludiomil και ανεπιθύμητων ενεργειών στο ανθρώπινο έμβρυο.

Το Ludiomil δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν σαφώς τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Το Ludiomil πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 7 εβδομάδες πριν από την αναμενόμενη ημερομηνία του τοκετού, με την προϋπόθεση ότι η κλινική κατάσταση της ασθενούς το επιτρέπει, για προφύλαξη από πιθανά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, λήθαργος, ευερεθιστότητα, ταχυκαρδία, υποτονία, σπασμοί, τρόμος και υποθερμία στο νεογνό.

##### *Χρήση κατά τη γαλουχία*

Η μαπροτιλίνη περνά στο μητρικό γάλα. Μετά από χορήγηση 150 mg την ημέρα για 5 ημέρες, οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα ξεπερνούν τις συγκεντρώσεις στο αίμα κατά 1.3 - 1.5 φορές. Αν και οι αναφορές δεν έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος, το Ludiomil πρέπει να διακοπεί ή να απογαλακτισθεί το βρέφος, εφόσον η ασθενής θηλάζει.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Ασθενείς, που παίρνουν Ludiomil πρέπει να προειδοποιούνται ότι μπορεί να παρουσιάσουν θάμβος όρασης, υπνηλία και άλλα συμπτώματα από το ΚΝΣ (βλέπε "Ανεπιθύμητες ενέργειες"), οπότε δεν πρέπει να οδηγούν, να χειρίζονται μηχανήματα ή να συμμετέχουν σε άλλες πιθανόν επικίνδυνες δραστηριότητες. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται επίσης ότι η κατανάλωση οιοπνευματωδών ή άλλων φαρμάκων μπορεί να ενισχύσει αυτές τις ενέργειες (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης").

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και παροδικές και παρέρχονται με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά από μείωση της δοσολογίας. Αυτές δεν είναι πάντα συνάρτηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα ή της δοσολογίας. Συχνά είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα



συμπτώματα της κατάθλιψης, όπως κόπωση, διαταραχές του ύπνου, άγχος, ανησυχία, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.

Σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, π.χ. νευρολογικής ή ψυχιατρικής φύσης, το Ludiomil πρέπει να διακόπτεται.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε αντιχολινεργικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές ή καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η ικανότητά τους να μεταβολίζουν και να αποβάλλουν τα φάρμακα μπορεί να είναι μειωμένη, γεγονός που οδηγεί σε κίνδυνο αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί είτε με Ludiomil είτε με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

### **Κεντρικό νευρικό σύστημα**

#### *Ψυχικές ενέργειες*

Συχνά: υπνηλία, κόπωση.

Περιστασιακά: αυξημένη όρεξη, ανησυχία, καταπράυνση κατά τη διάρκεια της ημέρας, εκνευρισμός, άγχος, μανία, υπομανία, επιθετικότητα, μειωμένη μνήμη, διαταραχές του ύπνου, αϋπνία, επιπτώσεις, επιδείνωση της κατάθλιψης, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης.

Σπάνια: παραλήρημα, σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διαταραχές προσανατολισμού (ιδιαίτερα σε γηριατρικούς ασθενείς), νευρική κατάσταση.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: επανεμφάνιση ψυχωσικών συμπτωμάτων, απώλεια της προσωπικότητας.

#### *Νευρολογικές ενέργειες*

Συχνά: θόλωση της διάνοιας, πονοκέφαλος, ελαφρύς τρόμος, μυόκλονος.

Περιστασιακά: ίλιγγος, δυσαρθρία, παραισθησίες (αιμωδίες των άκρων, μυρμηκίαση), μυϊκή αδυναμία.

Σπάνια: σπασμοί, αταξία, ακαθυσία, επιληπτικές κρίσεις.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: μεταβολές του ΗΕΓ, δυσκινησία, έλλειψη συντονισμού, επιληπτικές περιόδους.

#### *Αντιχολινεργικές ενέργειες*

Συχνά: ξηροστομία.

Περιστασιακά : διαταραχές προσαρμογής, μυδρίαση, δυσκοιλιότητα, εφίδρωση, εξάψεις, θάμβος όρασης, διαταραχές προσαρμογής της όρασης, διαταραχές της ούρησης, παραλυτικός ειλεός.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: στοματίτιδα, τερηδόνα.

### **Καρδιαγγειακό σύστημα**

Περιστασιακά: κολπική ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ορθοστατική υπόταση, μεταβολές του ΗΚΓ (π.χ. μεταβολές του επάρματος ST και T) σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή κατάσταση.

Σπάνια: αρρυθμίες, αυξημένη αρτηριακή πίεση, έμφραγμα του

μυο-καρδίου.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: διαταραχές αγωγιμότητας (π.χ. διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, αποκλεισμός του δεματίου, επιμήκυνση διαστήματος PQ)), συγκοπή.

### **Γαστρεντερικό σύστημα**

Περιστασιακά: ναυτία, έμετος, κοιλιακές διαταραχές.

Σπάνια : διάρροια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση).

Μεμονωμένες περιπτώσεις: ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο.

### **Δέρμα**

Περιστασιακά: αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση), μερικές φορές με πυρετό, φωτοευαισθησία.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: κνησμός, πορφύρα, οίδημα (τοπικό ή γενικευμένο), δερματική αγγειίτιδα, απώλεια μαλλιών, αλωπεκία, ποικιλόμορφο ερύθημα.

### **Ενδοκρινικό σύστημα και μεταβολισμός**

Περιστασιακά: αύξηση του βάρους, διαταραχές της libido και γενετήσιας ικανότητας.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: διόγκωση των μαστικών αδένων, γαλακτόρροια, SIADH (σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης).

### **Αναπνευστικό σύστημα**

Μεμονωμένες περιπτώσεις: αλλεργική κυψελίτιδα με ή χωρίς ηωσινοφιλία, βρογχόσπασμος.

### **Αίμα**

Μεμονωμένες περιπτώσεις: λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, ηωσινοφιλία, θρομβοκυτοπενία.

### **Αισθητήρια όργανα**

Μεμονωμένες περιπτώσεις: εμβοές, διαταραχές της γεύσης, ρινική συμφόρηση.

### **Άλλες**

Αν και δεν είναι ενδεικτικό εθισμού, συμβαίνουν περιστασιακά τα ακόλουθα συμπτώματα μετά από απότομη διακοπή ή μείωση της δόσολογίας: ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος, διάρροια, αϋπνία, πονοκέφαλος, νευρική κατάσταση, άγχος και επιδείνωση της υποκείμενης κατάθλιψης ή υποτροπή της καταθλιπτικής διάθεσης.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας με Ludiomil είναι όμοια με εκείνα, που αναφέρονται με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Καρδιακές ανωμαλίες και νευρολογικές διαταραχές είναι οι κύριες επιπλοκές. Σε παιδιά η τυχαία λήψη οποιασδήποτε ποσότητας θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν



σοβαρή και κατά μεγάλο ποσοστό θανατηφόρος.

### **Σημεία και συμπτώματα**

Τα συμπτώματα εμφανίζονται γενικά μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη και φθάνουν τη μέγιστη βαρύτητα σε 24 ώρες. Λόγω καθυστερημένης απορρόφησης (αντιχολινεργική δράση), μεγάλης ημιπερίοδου ζωής και εντεροηπατικού κύκλου, ο ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε κίνδυνο μέχρι 4 - 6 ημέρες.

Μπορεί να εμφανισθούν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα.

Κεντρικό νευρικό σύστημα: υπνηλία, λήθαργος, κώμα, αταξία, ανησυχία, εκνευρισμός, έντονα αντανάκλαστικά, μυική ακαμψία και χοραιοαθετωσικές κινήσεις, σπασμοί. Καρδιαγγειακό σύστημα: υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας, σοκ, καρδιακή ανεπάρκεια, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις καρδιακή ανακοπή.

Επίσης αναπνευστική καταστολή, κυάνωση, έμετος, πυρετός, μυδρίαση, εφίδρωση και ολιγουρία ή ανουρία μπορεί να συμβούν.

### **Αντιμετώπιση**

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία είναι ουσιαστικά συμπτωματική και υποστηρικτική.

Οι ασθενείς, που μπορεί να έχουν πάρει υπερβολική δόση Ludiomil, ιδιαίτερα παιδιά, πρέπει να νοσηλευθούν στο νοσοκομείο και να είναι κάτω από στενή επιτήρηση για τουλάχιστον 72 ώρες.

Το στομάχι πρέπει να εκκενωθεί το ταχύτερο δυνατό με πλύση ή με προκλητή έμεση, εάν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του. Εάν ο ασθενής δε βρίσκεται σε εγρήγορση, πρέπει να εξασφαλισθεί η αεροφόρος όδος με ενδοτραχειακό σωλήνα με cuff, πριν να αρχίσει η πλύση και δεν πρέπει να προκληθεί έμεση. Αυτά τα μέτρα συνιστώνται μέχρι 12 ώρες ή ακόμη περισσότερο μετά την υπέρβαση της δοσολογίας, επειδή η αντιχολινεργική δράση του φαρμάκου μπορεί να καθυστερήσει την εκκένωση του στομάχου. Η χορήγηση ενεργοποιημένου οργανικού άνθρακα μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου.

Η θεραπεία των συμπτωμάτων βασίζεται σε σύγχρονες μεθόδους εντατικής παρακολούθησης με συνεχή έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας, των αερίων του αίματος και των ηλεκτρολυτών, πιθανής ανάγκης επειγόντων μέτρων, όπως αντισπασμωδική θεραπεία, τεχνητή αναπνοή και ανάνηψη. Επειδή έχει αναφερθεί ότι η φυσοστιγμίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βραδυκαρδία, ασυστολία και επιληπτικές κρίσεις, η χρήση της δε συνιστάται σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Ludiomil. Αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή διάλυση είναι χωρίς αποτέλεσμα, λόγω χαμηλών συγκεντρώσεων Ludiomil στο πλάσμα.

Τηλέφωνο του "Κέντρου Δηλητηριάσεων": 210 7793777

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Ludiomil είναι τετρακυκλικό αντικαταθλιπτικό, που μοιράζεται έναν αριθμό βασικών θεραπευτικών ιδιοτήτων με τα τρικυκλικά. Εμφανίζει ισορροπημένο εύρος δράσης, που βελτιώνει τη διάθεση και κατευνάζει το άγχος, τον εκνευρισμό και τον ψυχοκινητικό βραδυψυχισμό. Σε λανθάνουσα κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει θετικά τα σωματικά συμπτώματα.

Η μαπροτιλίνη διαφέρει δομικά και φαρμακολογικά από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Έχει ισχυρή και εκλεκτική ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης στους προσυναπτικούς νευρώνες των φλοιωδών σχηματισμών στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά δεν ασκεί σχεδόν καμιά ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη σεροτονίνης. Η μαπροτιλίνη εμφανίζει μικρή έως μέτρια συγγένεια προς τους κεντρικούς  $\alpha_1$ -αδρενεργικούς υποδοχείς, έντονη ανασταλτική ενέργεια στους  $H_1$ -υποδοχείς ισταμίνης και μέτρια αντιχολινεργική δράση.

Μεταβολές στη λειτουργική ανταπόκριση του νευροενδοκρινικού συστήματος (αυξητική ορμόνη, μελατονίνη, ενδορφινεργικό σύστημα) ή/και των νευρομεταβιβαστών (νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη, GABA) κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας θεωρούνται επίσης ότι εμπλέκονται στο μηχανισμό δράσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### *Απορρόφηση*

Μετά από το στόμα χορήγηση μίας μόνον δόσης επικαλυμένων δισκίων με υμένιο, η υδροχλωρική μαπροτιλίνη απορροφάται αργά, αλλά εντελώς. Η μέση, απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 66 - 70%. Μέσα σε 8 ώρες μετά από μια από το στόμα δόση 50 mg, επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα 48 - 150 nmol/L (13 - 47 ng/mL).

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση από το στόμα ή ενδοφλεβια 150 mg Ludiomil την ημέρα, επιτυγχάνονται σταθερές συγκεντρώσεις στο αίμα 320 - 1270 nmol/L (100 - 400 ng/mL) κατά τη δεύτερη εβδομάδα θεραπείας, ανεξάρτητα εάν η ποσότητα δίδεται σε μια εφάπαξ δόση ή σε 3 κλασματικές δόσεις. Τα σταθερά επίπεδα μαπροτιλίνης βρίσκονται σε γραμμική σχέση προς το μέγεθος της δόσης, αν και οι συγκεντρώσεις ποικίλλουν κατά πολύ από άτομο σε άτομο.

### *Κατανομή*

Ο συντελεστής κατανομής της μαπροτιλίνης μεταξύ αίματος και πλάσματος είναι 1.7. Ο μέσος εμφανής όγκος κατανομής είναι 23 - 27 L/kg. Η μαπροτιλίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 88 - 90%, ανεξάρτητα από την ηλικία ή την πάθηση του ασθενή. Οι συγκεντρώσεις μαπροτιλίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι το 2 - 13% των συγκεντρώσεων στον

ορό.

#### *Βιομετασχηματισμός*

Η υδροχλωρική μαπροτιλίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ενζυμικό σύστημα CYP1A2 των ηπατοκυττάρων. Μόνο το 2 - 4% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα.

Ο κύριος μεταβολίτης είναι το φαρμακολογικά δραστικό desmethyl παράγωγο. Ελάχιστος σημασίας είναι ορισμένοι υδροξυλιωμένοι ή/και μεθοξυλιωμένοι μεταβολίτες, που απεκκρίνονται συνεζευγμένοι από τα νεφρά.

#### *Αποβολή*

Η μαπροτιλίνη απομακρύνεται από το αίμα με μέση ημιπερίοδο ζωής 43 - 45 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 510 και 570 mL/min.

Μέσα σε 21 ημέρες, περίπου τα 2/3 μίας μόνο δόσης απεκκρίνονται από τα ούρα κύρια σαν ελεύθεροι και συζευγμένοι μεταβολίτες και περίπου το 1/3 από τα κόπρανα.

#### *Χαρακτηριστικά των ασθενών*

Σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 60 ετών) οι συγκεντρώσεις σταθερότητας είναι μεγαλύτερες από ό,τι σε νεώτερους ασθενείς με την ίδια δοσολογία. Η εμφανής ημιπερίοδος αποβολής είναι μεγαλύτερη και η ημερήσια δοσολογία πρέπει να μειωθεί στο μισό. Σε νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 24 - 37 mL/min) η ημιπερίοδος αποβολής και η νεφρική απέκκριση μαπροτιλίνης σχεδόν δεν επηρεάζονται, με την προϋπόθεση ότι η ηπατική λειτουργία είναι ακόμη φυσιολογική. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών μειώνεται, αλλά αυτό αντισταθμίζεται από την αυξημένη αποβολή μέσα από τη χολή.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Πειράματα σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνες ή μεταλλαξιογόνες δράσεις και δεν υπήρξε μαρτυρία μειωμένης γονιμότητας ή βλάβης στο έμβρυο. Όμως, η ασφαλής χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει αποδειχθεί. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά, που υποδηλούν πιθανή συσχέτιση μεταξύ Ludiomil και ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο του ανθρώπου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

Όλα τα επικαλυμμένα δισκία περιέχουν silica aerogel, calcium phosphate, lactose, magnesium stearate, stearic acid, hydroxypropyl methylcellulose, yellow iron oxide και red iron oxide, polysorbate 80, titanium dioxide, talc, wheat starch.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμιά γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις.

**Προσοχή!** Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά με PVC blisters, που περιέχουν :

30 δισκία επικαλυμένα με υμένιο των 25 και 50 mg (BLIST. 3x10)

20 δισκία επικαλυμένα με υμένιο των 75 mg (BLIST. 2 x 10)

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Καμιά.

### **6.7 Δικαιούχος**

NOVARTIS Pharma A.G., Βασιλεία, Ελβετία

### **6.8 Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας**

NOVARTIS (Hellas) A.E.B.E.,

12ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών- Λαμίας Νο 1.

144 51 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ

### **6.9 Παρασκευαστής**

ΦΑΜΑΡ Α.Β.Ε., (Εργοστάσιο β') ΑΝΘΟΥΣΑ-Αττικής

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

Δισκία των 25 mg: 15672/24-5-94

Δισκία των 50 mg: 15671/24-5-94

Δισκία των 75 mg: 15670/24-5-94

### **Κωδικός συσκευασίας:**

Δισκία των 25 mg: 101240101

Δισκία των 50 mg: 101240201

Δισκία των 75 mg: 101240301

## **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

Δισκία των 25 mg : 04-12-74 / 24-5-94

Δισκία των 50 mg : 04-12-74 / 24-5-94

Δισκία των 75 mg : 10-05-77 / 24-5-94

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

13-12-1996