

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ludiomil 25 mg comprimidos recubiertos con película

Ludiomil 75 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ludiomil 25 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 25 mg de maprotilina hidrocloreto.

Excipiente(s) con efecto conocido: 30 mg de lactosa monohidrato.

Ludiomil 75 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 75 mg de maprotilina hidrocloreto.

Excipiente(s) con efecto conocido: 37 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ludiomil comprimidos recubiertos con película son comprimidos amarillos, redondos, biconvexos con bordes biselados. Una de las caras del comprimido tiene impreso “GC” y la otra “CO”.

Los comprimidos de Ludiomil 25 mg comprimidos recubiertos con película están ranurados. La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

Los comprimidos de Ludiomil de 75 mg comprimido recubierto con película están ranurados. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ludiomil está indicado en adultos para el tratamiento del trastorno de depresión mayor.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Los pacientes tratados con Ludiomil deben mantenerse bajo supervisión médica.

La posología recomendada oscila entre 75 mg y 150 mg al día.

La dosis inicial suele ser de 75 mg al día. Algunos pacientes pueden empezar con dosis de 25 mg al día. Esta pauta puede reevaluarse tras 3 semanas de tratamiento y ajustar individualmente la dosis si es necesario, con aumentos graduales de 25 mg dentro del intervalo de dosis recomendadas (75-150 mg/día). No se recomiendan dosis diarias superiores a 150 mg.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

El tratamiento debe iniciarse con una dosis baja que suele ser la mitad de la dosis mínima recomendada. Los aumentos de dosis, si fueran necesarios, deben ser graduales y sujetos a control médico (ver sección 4.4 y 5.2). La dosis diaria suele ser de 50 a 75 mg, administrada en una dosis única o dividida a lo largo del día.

Insuficiencia hepática

Ludiomil se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, recomendándose una reducción de la dosis. Ludiomil no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Ludiomil se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, recomendándose una reducción de la dosis. Ludiomil no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Debido a la ausencia de datos no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ludiomil en niños menores de 18 años.

Interrupción del tratamiento: Se deben evitar retiradas o reducciones de dosis bruscas debido a las posibles reacciones adversas (ver secciones 4.4. y 4.8)

Método de administración:

Los comprimidos se deben tragar enteros con suficiente líquido.

Ludiomil 75 mg comprimido recubierto con película puede fraccionarse en dos por la ranura para facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a maprotilina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos.

Maprotilina también está contraindicada en pacientes con:

- Trastorno convulsivo o umbral de convulsión bajo (p. ej., daños cerebrales de diversa etiología, alcoholismo).
- Trastornos del sistema de conducción cardíaca o infarto de miocardio reciente.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Retención urinaria (p. ej., debido a hipertrofia prostática).
- Tratamiento concomitante con un inhibidor de la MAO (ver sección 4.5.).
- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos o fármacos psicotrópicos (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de suicidio /suicidio/ideas de suicidio o deterioro clínico

La depresión está asociada con un riesgo aumentado de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (episodios relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de incidentes relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas antes del comienzo del tratamiento corren mayor riesgo de desarrollar ideas suicidas o de intento de suicidio.

El tratamiento debe ir acompañado de una estrecha vigilancia de los pacientes, sobre todo aquellos que corren un riesgo alto. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de supervisión con el fin de detectar cualquier deterioro clínico, comportamiento suicida o ideas de suicidio y cambios de comportamiento inusuales (ver sección 4.8), y se deberá buscar inmediatamente atención médica si se observan dichos síntomas.

Convulsiones

Se han observado casos raros de convulsiones en pacientes sin antecedentes tratados con dosis terapéuticas de Ludiomil. El riesgo de convulsiones puede aumentar si se administran agentes antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazinas, risperidona) simultáneamente (ver sección 4.5), si la administración simultánea de benzodiazepinas se interrumpe de forma repentina o cuando la dosis recomendada de Ludiomil se aumenta de forma repentina.

La terapia electroconvulsiva simultánea solo se debe realizar bajo estrecha vigilancia.

Trastornos cardíacos y vasculares

Se ha observado que los antidepresivos cíclicos provocan arritmias, taquicardia sinusal y prolongación del tiempo de conducción cardíaca. Entre los pacientes tratados con Ludiomil, se ha producido taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) en muy pocos casos; algunos de los cuales fueron mortales. Se recomienda precaución en pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades cardiovasculares como antecedentes de infarto de miocardio, arritmias o cardiopatía isquémica. La monitorización de la función cardíaca, como un ECG, está indicada en dichos pacientes, especialmente en tratamientos a largo plazo. La presión arterial se debe supervisar con regularidad en pacientes susceptibles a hipotensión ortostática.

Los agentes antiarrítmicos inhibidores del CYP2D6, como quinidina y propafenona, no se deben utilizar en combinación con Ludiomil. Los efectos anticolinérgicos de la quinidina pueden causar, a su vez, un efecto sinérgico dosis-dependiente con Ludiomil (ver sección 4.5)

Otros efectos psiquiátricos

Se ha observado ocasionalmente activación de la psicosis en pacientes con esquizofrenia tratados con antidepresivos tricíclicos, por lo que se debe considerar un riesgo en el caso de Ludiomil, un antidepresivo tetracíclico. De forma similar, se han observado episodios maníacos e hipomaniacos en pacientes con

trastorno bipolar que recibían tratamiento con antidepresivos cíclicos durante la fase depresiva. En tales casos, puede ser necesario reducir la dosis de Ludiomil y administrar un antipsicótico. La medicación concomitante con antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazinas, risperidona) puede provocar un incremento en los niveles de maprotilina en plasma, convulsiones y un umbral de convulsiones más reducido (ver sección 4.5). El ajuste de la dosis puede ser necesario.

La combinación con la tioridazina, un inhibidor del CYP2D6 puede provocar arritmias cardíacas graves. El ajuste de la dosis puede ser necesario en este caso.

En pacientes de edad avanzada y predispuestos, los antidepresivos cíclicos pueden provocar psicosis farmacogénica (delirio), especialmente por la noche, que desaparecerá sin tratamiento a los pocos días de haber retirado el fármaco.

Se debe advertir a los pacientes que tomen Ludiomil que puede intensificarse su respuesta al alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC (ver sección 4.5).

Hipoglucemia

Se debe considerar la posibilidad de hipoglucemia en pacientes que reciben Ludiomil simultáneamente con sulfonilureas o insulina. Los pacientes diabéticos deben supervisar con atención los niveles de glucemia al iniciar o interrumpir el tratamiento con Ludiomil (ver sección 4.5).

Recuento de leucocitos

Se han observado cambios en el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Ludiomil (ver sección 4.8). Se recomienda supervisar periódicamente los recuentos de leucocitos y síntomas como fiebre y dolor de garganta, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Estas medidas también son recomendables en caso de tratamiento a largo plazo.

Anestesia

Antes de administrar algún tipo de anestesia local o general, se debe informar al anestesista de que el paciente está recibiendo tratamiento con Ludiomil. Es más seguro continuar el tratamiento que correr el riesgo de que el paciente sufra otros trastornos debido a la interrupción del mismo antes de la intervención quirúrgica (ver sección 4.5).

Tratamiento a largo plazo

Durante el tratamiento a largo plazo, es recomendable supervisar la función hepática y renal.

Se ha observado incremento de la caries dental en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con antidepresivos cíclicos. Por lo tanto, se recomiendan revisiones dentales regulares durante tratamientos prolongados.

Efectos anticolinérgicos

Se recomienda tomar precauciones en pacientes con antecedentes de presión intraocular elevada, feocromocitoma, estreñimiento grave crónico o antecedentes de retención urinaria, sobre todo en presencia de hipertrofia prostática.

La reducción en la secreción lagrimal y la acumulación relativa de secreciones mucosas (asociadas a las propiedades colinérgicas de los antidepresivos tricíclicos) puede provocar daños en el epitelio corneal en pacientes que llevan lentes de contacto.

La dilatación pupilar que se produce tras el uso de muchos fármacos antidepresivos, incluida la maprotilina, puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado (glaucoma de ángulo cerrado) en pacientes con ángulos anatómicamente estrechos que no tenga una iridectomía permeable.

Tratamiento en poblaciones especiales

Los antidepresivos tricíclicos pueden provocar íleo paralítico, sobre todo en pacientes de edad avanzada y pacientes hospitalizados. En caso de estreñimiento, se deberán tomar medidas apropiadas.

Se necesita precaución en pacientes con hipertiroidismo o que reciban preparados de hormonas tiroideas, debido al posible incremento en los efectos adversos cardíacos.

No se recomienda la combinación de este medicamento con clonidina, guanfacina o alfa o betasimpaticomiméticos (adrenalina, noradrenalina o dopamina administrada por vía parenteral) (ver sección 4.5).

Ludiomil puede aumentar la sensibilidad cutánea a la luz del sol. Una exposición mínima puede provocar erupción cutánea, prurito, enrojecimiento o manchas. En caso de exposición directa a la luz solar, los pacientes deberán llevar gafas de sol y protegerse con prendas apropiadas.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

De acuerdo a la información recogida en sección 4.2, en los pacientes de edad avanzada se recomiendan dosis más bajas. Los efectos secundarios se producen con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada. El médico responsable del tratamiento debe proporcionar al paciente información detallada sobre las dosis y resaltar la necesidad de vigilar sus síntomas.

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca o inmediata de la dosis se debe evitar debido a un posible inicio de reacciones adversas. (ver sección 4.8 para obtener una descripción de los riesgos de la interrupción del tratamiento con Ludiomil).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores e inductores de CYP

La administración simultánea de inhibidores del CYP2D6 puede provocar incrementos en la concentración de maprotilina de hasta 3,5 veces en pacientes con un fenotipo metabolizador ultrarrápido de la debrisoquina, lo que los convierte en un fenotipo metabolizador deficiente (ver sección 5.2).

El metabolismo de maprotilina lo realiza principalmente el CYP2D6 y, en cierto grado, el CYP1A2. Aunque no se ha demostrado que el CYP2D6 sea susceptible de inducción, la administración simultánea de sustancias que activan el CYP1A2 puede aumentar la producción de desmetilmaprotilina y reducir la eficacia de Ludiomil. Es posible que deba ajustarse la dosis de Ludiomil si se administra simultáneamente con inductores del citocromo hepático P450, especialmente aquellos que participan en el metabolismo de los antidepresivos cíclicos, como CYP3A4, CYP2C19 o CYP1A2 (p. ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína).

Inhibidores de la MAO

La administración conjunta de Ludiomil con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), que son eficaces inhibidores del CYP2D6 in vivo, como moclobemida, está contraindicada (ver sección 4.3). Ludiomil no se debe administrar durante al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO para evitar el riesgo de interacciones graves como la hiperpirexia, temblores, convulsiones crónicas generalizadas, delirio y posible muerte. Se deben tomar las mismas precauciones al administrar un IMAO tras un tratamiento previo con Ludiomil.

Agentes antiarrítmicos

Ludiomil no se debe administrar en combinación con antiarrítmicos que sean inhibidores potentes del CYP2D6, como la quinidina y el propafenona. Los efectos anticolinérgicos de la quinidina pueden causar, a su vez, un efecto sinérgico dependiente de la dosis con Ludiomil (ver sección 4.4).

Fármacos antidiabéticos

El tratamiento simultáneo con sulfonilureas o insulina por vía oral puede aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos. Los pacientes diabéticos deben vigilar con atención los niveles de glucemia al iniciar e interrumpir el tratamiento con Ludiomil (ver sección 4.4).

Antipsicóticos

El uso concomitante con antipsicóticos (p. ej. fenotiazinas, risperidona) puede provocar un incremento en los niveles de maprotilina en plasma, convulsiones y un umbral de convulsiones más reducido (ver sección 4.4). La medicación concomitante con inhibidores de la tioridazina CYP2D6 pueden causar arritmia cardíaca severa (ver sección 4.4). Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Anticoagulantes

Algunos antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto anticoagulante de las cumarinas, posiblemente al inhibir su metabolismo o reducir la motilidad intestinal. Aunque no existen evidencias de que Ludiomil, un antidepresivo tetracíclico, sea capaz de inhibir el metabolismo de anticoagulantes como la warfarina (enantiómero S activo metabolizado por CYP2C9), se recomienda una estrecha vigilancia de la protrombina plasmática con antidepresivos cíclicos.

Agentes anticolinérgicos

Ludiomil puede potenciar los efectos de los fármacos anticolinérgicos (p. ej., fenotiazinas, fármacos antiparkinsonianos, atropina, biperideno, antihistamínicos) en las pupilas, el sistema nervioso central (SNC), los intestinos y la vejiga.

Antihipertensivos

El tratamiento simultáneo con betabloqueantes que sean inhibidores del CYP2D6 (como propranolol) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de maprotilina.

Ludiomil puede reducir o anular los efectos antihipertensivos de los fármacos antiadrenérgicos, como guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina y alfametildopa. Los pacientes que requieren tratamiento simultáneo con antihipertensivos deben, como consecuencia, recibir antihipertensivos de un tipo diferente (p. ej., diuréticos, vasodilatadores que no se vean sometidos a una biotransformación pronunciada). La retirada repentina de Ludiomil también puede dar lugar a una hipotensión grave (ver sección 4.4).

Fármacos simpaticomiméticos

Ludiomil puede potenciar los efectos cardiovasculares de los fármacos simpaticomiméticos, como adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina y fenilefrina, así como los efectos de las gotas nasales y anestésicos locales (como los utilizados en odontología). Por lo tanto, se requiere una vigilancia estrecha (presión arterial y ritmo cardíaco) y un ajuste cuidadoso de la dosis (ver sección 4.4).

Depresores del sistema nervioso central y alcohol

Se debe advertir a los pacientes que reciban tratamiento con Ludiomil que quizá se intensifique su respuesta al alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC (ver sección 4.4).

Benzodiazepinas

El tratamiento simultáneo con Ludiomil y benzodiazepinas puede provocar un aumento de la sedación (ver sección 4.4).

Metilfenidato

El metilfenidato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos cíclicos e intensificar sus efectos. Por lo tanto, quizá sea necesario un ajuste de la dosis.

ISRS

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que son inhibidores del CYP2D6, como fluoxetina, fluvoxamina (que también es inhibidor de CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 y CYP1A2), paroxetina, sertralina o citalopram, pueden aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de maprotilina, con los efectos adversos correspondientes. Este efecto se puede prolongar debido a la semivida de fluoxetina and fluvoxamina. Por lo tanto, quizá sea necesario un ajuste de la dosis.

Antagonistas del receptor H2

Aunque no se han observado casos con Ludiomil, se ha demostrado que la administración simultánea de cimetidina (un inhibidor de diversas enzimas P450, como CYP2D6 y CYP3A4), antagonista del receptor de histamina H2, inhibe el metabolismo de diversos antidepresivos tricíclicos, lo que provoca un aumento de la concentración plasmática de esta última y un aumento de los efectos adversos (xerostomía, alteraciones

de la visión); por lo tanto, quizá sea necesario reducir la dosis de Ludiomil cuando se administra simultáneamente con cimetidina.

Antimicóticos por vía oral, como terbinafina

La administración simultánea con el fármaco antimicótico oral terbinafina (un potente inhibidor del CYP2D6) puede aumentar los niveles plasmáticos de maprotilina. Quizá sea necesario un ajuste de la dosis.

Otras interacciones

Se pueden producir interacciones con fármacos antirretrovirales, antiprotozoicos (como la quinina), dihidroergotaminas, disulfiram y relajantes musculares (p. ej., baclofeno). Existe la posibilidad de una exposición alta a maprotilina si se administra conjuntamente con antirretrovirales, ya que se podría inhibir el CYP2D6. De forma similar, la quinina, que inhibe el CYP2D6, no se debe administrar simultáneamente con maprotilina, ya que existe un riesgo alto de arritmias. Disulfiram puede inhibir la biotransformación de maprotilina y, por tanto, se deben supervisar los niveles de maprotilina si se combina con disulfiram. Maprotilina puede aumentar los efectos de los relajantes musculares.

Fármacos que pueden provocar una prolongación del intervalo QT

La administración simultánea de fármacos que prolongan el intervalo QT puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, como taquicardia ventricular y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (torsade de pointes, TdP). Se recomienda precaución si se administran fármacos que prolongan el intervalo QT, especialmente en pacientes con factores de riesgo subyacente.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben el tratamiento.

El tratamiento con Ludiomil se debe suspender al menos 7 semanas antes de la fecha de parto prevista, siempre y cuando el estado de salud de la paciente lo permita, para impedir síntomas como disnea, letargia, irritabilidad, taquicardia, hipotonía, convulsiones, nerviosismo e hipotermia en el recién nacido.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de maprotilina hidrocloreto en mujeres embarazadas. Casos aislados en humanos sugieren que la maprotilina hidrocloreto provoca malformaciones fetales congénitas cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos o en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Ludiomil durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con maprotilina hidrocloreuro.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Lactancia

Maprotilina hidrocloreuro se excreta en la leche materna.

Tras la administración oral de 150 mg diarios durante 5 días, la concentración en leche materna fue 1,3-1,5 veces más alta que en la sangre. Aunque no se registraron efectos adversos en los recién nacidos, no se puede descartar un riesgo por lo que las madres en tratamiento con Ludiomil no deben amamantar.

Fertilidad

Experimentos en animales no han mostrado evidencia de alteraciones en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ludiomil sobre la capacidad para conducir máquinas es importante. Ludiomil puede producir sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son de naturaleza neurológica e incluyen somnolencia, mareos, dolor de cabeza, temblor leve y mioclonía. Otras reacciones frecuentes incluyen fatiga y sequedad de boca.

El tratamiento se debe interrumpir si se observan reacciones adversas graves, por ejemplo, de tipo neurológico o psiquiátrico.

Se han observado las siguientes reacciones adversas tanto con Ludiomil como con antidepresivos tricíclicos:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia con la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación Órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Raros	Muy raros	Desconocido
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>				Leucopenia Agranulocitosis Eosinofilia	

				Trombocitopenia	
<i>Trastornos endocrinos</i>				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		Aumento del apetito Aumento anómalo del peso		Hiponatremia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Nerviosismo Ansiedad Agitación Manía Hipomanía Trastornos de la libido Agresión Trastornos del sueño Insomnio Pesadillas Depresión	Delirio Confusión Alucinaciones (especialmente en pacientes de edad avanzada) Nerviosismo	Trastornos psicóticos Síndrome de despersonalización	Comportamiento e ideas suicidas*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Somnolencia Mareos Cefalea Temblor leve Mioclonía	Sedación Disfunción de la memoria, trastorno por déficit de atención Parestesia Disartria	Convulsiones Acatisia Ataxia	Discinesia Anomalías en la coordinación Síncope Disgeusia Alteraciones del equilibrio	
<i>Trastornos oculares</i>		Visión borrosa Alteraciones acomodativas			Disminución del lagrimeo Mucosidad en ojos Defecto del epitelio corneal
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Acúfenos	
<i>Trastornos cardíacos</i>		Taquicardia sinusal Palpitaciones	Arritmias	Trastornos del sistema de conducción (p. ej., ensanchamiento del complejo QRS Bloqueo de ramaambios en el intervalo PQ) Taquicardia ventricular Fibrilación ventricular	

				Taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (<i>torsade de pointes</i>)	
Trastornos vasculares		Sofocos Hipotensión ortostática			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Neumonitis por hipersensibilidad (con y sin eosinofilia) Enfermedad pulmonar intersticial (p. ej., neumonitis intersticial subaguda) Broncoespasmo Congestión nasal.	
Trastornos gastrointestinales	Xerostomía	Náuseas Vómitos Trastornos abdominales Estreñimiento	Diarrea	Estomatitis Caries dental	Íleo paralítico
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis (con o sin ictericia)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica Exantema Urticaria Reacción de fotosensibilidad Hiperhidrosis		Prurito Vasculitis cutánea Alopecia Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Púrpura	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular.			
Trastornos renales y urinario		Trastornos de la micción		Retención urinaria.	
Trastornos del sistema reproductor y la mama		Disfunción eréctil.		Aumento del tamaño de las mamas (ginecomastia) Galactorrea	Disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el	Cansancio	Pirexia		Edema (local o generalizado)	

<i>lugar de administración</i>					
<i>Exploraciones</i>		Anomalías en el electrocardiograma (p. ej., alteraciones en el segmento ST y la onda T) Aumento de la presión intraocular.	Aumento de la presión arterial Anomalías en los análisis de función renal (transaminasas, fosfatasa alcalina).	Anomalías en encefalograma Intervalo QT prolongado en electrocardiograma	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**</i>				Caídas	

*Informes de casos de comportamiento e ideas suicidas observados durante o poco después del tratamiento con maprotilina) (véase también la sección 4.4).

**Los casos de comportamiento e ideas suicidas se han observado durante el tratamiento con Ludiomil o poco después de su interrupción (ver sección 4.4.).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Síntomas causados por la retirada del fármaco

Pueden aparecer los siguientes síntomas después de retirar o reducir bruscamente el tratamiento: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, insomnio, cefalea, nerviosismo, ansiedad, empeoramiento de depresión subyacente o recidiva del estado depresivo (ver sección 4.4).

Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos realizados principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y antidepresivos tricíclicos. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificarRAM.es>

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de una sobredosis de Ludiomil son similares a los descritos para los antidepresivos tricíclicos. Las principales complicaciones son anomalías cardíacas y trastornos neurológicos.

Los síntomas suelen aparecer 4 horas después de la ingestión y alcanzar su máxima gravedad después de 24 horas. Debido al retraso en la absorción (efecto anticolinérgico), la semivida prolongada y la circulación enterohepática, el riesgo se puede prolongar durante un máximo de 4 a 6 días.

Sistema nervioso central: somnolencia, sopor, coma, ataxia, agitación, hiperreflexia, rigidez muscular y coreoatetosis, convulsiones.

Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensión, arritmias, trastornos del sistema de conducción, shock cardiovascular, insuficiencia cardíaca, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsade de pointes, paro cardíaco (en algunos casos con consecuencias mortales).

Se pueden producir síntomas como depresión respiratoria, cianosis, vómitos, fiebre, midriasis, sudoración y oliguria o anuria.

Tratamiento

El paciente debe ser hospitalizado inmediatamente y la absorción debe limitarse mediante la administración de carbón activado (la administración puede repetirse debido al ciclo enterohepático) o incluso mediante lavado gástrico, si el paciente está intubado. El manejo incluye un tratamiento sintomático y una vigilancia neurológica (coma, a menudo superficial, movimientos anormales, agitación, convulsiones a veces precoces...), hemodinámica y electrocardiográfica, que puede prolongarse durante varios días en función de la persistencia de los signos de gravedad (coma, convulsiones, ensanchamiento del QRS mostrado en el ECG, arritmias ventriculares, hipotensión o incluso colapso, complicaciones respiratorias) y/o signos de impregnación (que pueden limitarse a trastornos anticolinérgicos, siendo la taquicardia sinusal el más consistente).

No existe un antídoto específico. Las convulsiones se tratarán mediante la administración de benzodiazepinas. El ensanchamiento del QRS $> 0,12$ segundos requiere la administración de bicarbonato sódico molar con una cuidadosa monitorización del potasio sérico.

No se recomienda la administración de flumazenil o fisostigmina debido al riesgo de convulsiones.

La hemodiálisis o la diálisis peritoneal son ineficaces.

Población pediátrica

En los niños, la ingestión accidental de cualquier cantidad debe considerarse como grave y potencialmente mortal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, antidepresivos, inhibidores no selectivos de la recaptación de la monoamina. Código ATC: N06A A21.

Ludiomil es un antidepresivo tetracíclico que comparte varias propiedades terapéuticas con los antidepresivos tricíclicos. Se cree que la actividad terapéutica principal se basa en su capacidad de inhibir la recaptación neuronal de la noradrenalina.

Mecanismo de acción

La maprotilina es un antidepresivo tetracíclico, diferenciándose estructural y farmacológicamente de los antidepresivos tricíclicos. Tiene un efecto inhibidor potente y selectivo sobre la recaptación de la noradrenalina en las neuronas presinápticas de las estructuras corticales del sistema nervioso central,

aunque su efecto inhibidor sobre la recaptación de la serotonina es muy limitado. Maprotilina muestra una afinidad de débil a moderada por los receptores adrenérgicos alfa-1 centrales, una marcada actividad inhibitoria en los receptores H₁ de la histamina y un efecto anticolinérgico moderado.

Los cambios en la capacidad de respuesta funcional del sistema neuroendocrino (hormona del crecimiento, melatonina, sistema endorfinérgico) y/o los neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, GABA) durante el tratamiento a largo plazo también se consideran relacionados con el mecanismo de acción.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola administración oral de los comprimidos con recubrimiento pelicular, maprotilina hidrocloreuro se absorbe de forma lenta pero completa. La biodisponibilidad media absoluta es del 66 % al 70 %. Las concentraciones plasmáticas máximas de 48 a 150 nmol/l (13 a 47 ng/ml) se consiguen al cabo de 8 horas de una dosis oral única de 50 mg.

Tras la administración repetida por vía oral o intravenosa de 150 mg de Ludiomil diarios, se alcanzan concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de 320 a 1270 nmol/l (de 100 a 400 ng/ml) durante la segunda semana del tratamiento, independientemente de su administración en una sola dosis o en tres dosis fraccionadas. Los niveles de maprotilina en estado de equilibrio son linealmente proporcionales a la dosis, aunque las concentraciones varían de forma marcada de un sujeto a otro. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 8-24 horas.

Distribución

El coeficiente de partición de sangre/plasma para maprotilina es de 1,7. El volumen medio de distribución manifiesto es de 23 a 27 l/kg. El porcentaje de unión de maprotilina con las proteínas plasmáticas oscila entre el 88 % y el 90 %, independientemente de la edad o enfermedad del paciente. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo oscilan entre un 2 % y un 13 % de dicha cantidad en suero.

Biotransformación

Maprotilina se elimina de forma metabólica principalmente, solo entre un 2 % y un 4 % de la dosis se excreta sin cambios en la orina. La principal vía metabólica es la formación del metabolito farmacológicamente activo, la desmetilmaprotilina. La eliminación primaria de desmetilmaprotilina y maprotilina tiene lugar principalmente a través de hidroxilación y la conjugación subsiguiente de los metabolitos y su excreción en la orina. Los metabolitos hidroxilados, como los fenoles isoméricos, 2 y 3-hidroximaprotilina y 2,3- dihidrodiol, representan solo entre un 4 % y un 8 % de la dosis secretada en la orina humana. La mayoría de los productos eliminados son conjugados glucurónidos de los metabolitos primarios (75 %). La desmetilación de maprotilina parece realizarla principalmente el CYP2D6, con alguna contribución del CYP1A2.

Eliminación

Maprotilina se elimina de la sangre con una semivida de 43 a 45 horas. El aclaramiento sistémico medio varía entre 510 y 570 ml/min.

Al cabo de 21 días, aproximadamente dos tercios de una dosis única se excretan en la orina, principalmente en forma de metabolitos libres y conjugados, y otro tercio en las heces.

Linealidad/No linealidad

A pesar de que las concentraciones pueden variar significativamente de una persona a otra, los niveles estables de maprotilina son directamente proporcionales a la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes mayores (más de 65 años), las concentraciones en estado de equilibrio son superiores a las de pacientes más jóvenes con la misma dosis. La semivida de eliminación es mayor y la dosis diaria se debe reducir a la mitad (ver secciones 4.2).

Insuficiencia hepática

Puesto que el principal método de eliminación del fármaco es el metabolismo, es previsible que el aclaramiento del fármaco se vea afectado en pacientes con insuficiencia hepática. Maprotilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Sensibilidad étnica

Aunque el impacto de la sensibilidad étnica y la raza del paciente sobre la farmacocinética de maprotilina no se ha estudiado de forma intensiva, el metabolismo de maprotilina depende de factores genéticos que provocan un metabolismo amplio y deficiente del fármaco.

Metabolizadores lentos o ultrarrápidos con respecto a CYP2D6

En personas con un fenotipo metabolizador lento CYP2D6 (5 %-10 % de la población caucásica), es previsible que la exposición a maprotilina sea aproximadamente un 250 % mayor que en personas con un fenotipo metabolizador rápido, lo que supone un efecto farmacológico más intenso y prolongado.

A pesar de la falta de informes sobre la farmacocinética de maprotilina y desmetilmaprotilina en personas con fenotipo metabolizador ultrarrápido, se cree que el metabolismo de maprotilina y desmetilmaprotilina se acelerarán en estos casos. El efecto de Ludiomil probablemente se reduce en estos individuos por lo que quizá sea necesario un ajuste de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. Maprotilina provoca irritación cutánea edema y necrosis tras administración de dosis única y dosis repetidas en la piel de conejos rasurados tras 4 días de observación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ludiomil 25 mg:

Núcleo:

- Sílice coloidal anhidro
- Lactosa
- Estearato magnésico
- Ácido esteárico
- Talco
- fosfato tricálcico
- Almidón de maíz

Recubrimiento:

- Hipromelosa
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Polisorbato 80
- Dióxido de titanio (E171).

Ludiomil 75 mg:

Núcleo:

- Lactosa
- Estearato magnésico
- Ácido esteárico
- Talco
- Fosfato tricálcico
- Almidón de maíz

Recubrimiento:

- Hipromelosa
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Polisorbato 80
- Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ludiomil 25 mg: blíster de PVC/Al. El envase contiene 30 comprimidos.

Ludiomil 75 mg: blíster de PVC/Al. Envases de 28 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublín 9
D09 V504
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ludiomil 25 mg -	51 648
Ludiomil 75 mg -	55 706

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Ludiomil 25 mg -	10.10.1973
Ludiomil 75 mg -	05.01.1982

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024