

Ludiomil
(cloridrato de maprotilina)

Novartis Biociências SA
comprimidos revestidos

25 mg ou 75 mg

LUDIOMIL®

cloridrato de maprotilina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 25 ou 75 mg. Embalagens com 20 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Ludiomil® contém 25 ou 75 mg de cloridrato de maprotilina.

Excipientes: lactose, amido, fosfato de cálcio tribásico, dióxido de silício, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico, polissorbato 80, hipromelose, óxido férreo amarelo, óxido férreo vermelho e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Depressão:

- Endógena e depressão de início tardio (involutiva).
- Depressão psicogênica, reativa e neurótica, depressão por exaustão.
- Depressão somatogênica.
- Depressão mascarada.
- Depressão na menopausa.

Outros transtornos depressivos, caracterizados por ansiedade, disforia ou irritabilidade; estados apáticos (especialmente nos idosos); sintomas psicossomáticos e somáticos com depressão e/ou ansiedade subjacentes.

O Diagnóstico e Manual Estatístico de Distúrbios Mentais (DSM-IV-TR) e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados (CID-10) são classificações padrões de distúrbios mentais utilizadas por profissionais da saúde mental e descreve os distúrbios mencionados acima (incluindo subtipos de depressão e outros transtornos do humor depressivo), como tratamento de episódios depressivos, distúrbio depressivo recorrente ou outras depressões.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico com 118 indivíduos (Escala de Hamilton com pontuação ≥ 24 - depressão severa) responderam melhor a maprotilina do que a paroxetina, embora os casos menos graves responderam melhor à paroxetina (Humble, 2000).

Outros estudos demonstraram a eficácia de Ludiomil® (maprotilina) no tratamento da depressão maior (Morishita e Arita, 2004; Morishita e Arita, 2005; Martényi et al, 2001; Pinar et al, 2008; Chen et al, 2007). Foi realizada uma análise retrospectiva de coorte com 62 pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior (Morishita e Arita, 2004). Todos os indivíduos encontravam-se dentro dos critérios DSM-III-R ou DSM-IV para transtorno depressivo maior e apresentaram um nível de HAM-D de 22 a 32 após pelo menos 14 dias sem medicação psicotrópica antes do tratamento com maprotilina. A maprotilina foi administrada diariamente por via oral numa dose de 30 a 75 mg por dia. Os indivíduos foram observados durante dez semanas e foram avaliados como respondedores ou não-respondedores usando o nível de HAMD (respondedores demonstraram uma redução de 50% da linha de base). No final do período de dez semanas de tratamento 83,1% [sic^a] (54/62) dos indivíduos apresentaram uma resposta à maprotilina e o percentual acumulado dos respondedores alcançou mais de 80% após seis semanas (Morishita e Arita, 2004). O estudo também analisou alguns fatores clínicos (idade, sexo, frequência dos episódios, histórico familiar, e os sintomas psiquiátricos) como preditores de resposta à maprotilina, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi identificada por nenhum dos fatores clínicos (Morishita e Arita, 2004). Os autores concluíram que não havia grande diferença nas taxas de resposta de cada antidepressivo e que maprotilina, fluvoxamina e milnaciprano podem apresentar um baixo risco na mudança da mania em indivíduos que sofrem de depressão bipolar II.

Uma nova publicação (Pinar et al, 2008) incluiu detalhes de 40 indivíduos do sexo masculino com diagnóstico de transtorno depressivo segundo o DSM-IV. Os indivíduos tinham uma idade média de $21,0 \pm 1$ anos (intervalo de 20 a 23 anos) e foram tratados durante 30 dias com maprotilina (150 mg/dia); leituras foram realizadas no dia zero e dia 30. Os níveis de HAM-D foram significativamente reduzidos após o tratamento com maprotilina (basal = $32,78 \pm 3,33$, dia 30 = $22,72 \pm 5,09$, $p <0,001$). Além disso, como já foi detalhado como um efeito indesejável do produto, a média de

peso corporal e o índice de massa corporal aumentaram significativamente e de acordo com os autores podem estar relacionadas com seus efeitos negativos sobre as variáveis metabólicas (Pinar et al, 2008).

Todos estudos descritos acima confirmam a eficácia conhecida de Ludiomil® no tratamento dos distúrbios da depressão maior, categorizados pelos critérios DSM-IV ou ICD-10.

Referências bibliográficas

1. [Chen YC, Shen YC, Hung YJ et al (2007)] Comparisons of glucose-insulin homeostasis following maprotiline and fluoxetine treatment in depressed males. *J Affect Disord*; 103,257-261.
2. [Humble M. (2000)] Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy. *Acta Psychiatr Scand*; 101,28-36.
3. [Martényi F, Dossenbach M, Mraz K et al (2001)] Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double -blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol*; 11,227-232.
4. [Morishita S, Arita S. (2004)] The use of maprotiline for major depression: a clinical report of 62 cases. *J Appl Res*; 4,252-256.
5. [Morishita S, Arita S. (2005)] Treatment of bipolar II depression with milnacipran, fluvoxamine, paroxetine, or maprotiline. *Int Med J*; 12,283-285.
6. [Pinar M, Gulsun M, Tasçi I et al (2008)] Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: Changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*; 32,135-139.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classe farmacoterapêutica: antidepressivos.

Ludiomil® é um antidepressivo tetracíclico, inibidor não seletivo da recaptação de monoamina, que exibe uma série de propriedades terapêuticas comuns aos antidepressivos tricíclicos. Apresenta um espectro de ação bem equilibrado, melhorando o humor e aliviando a ansiedade, a agitação e o retardamento psicomotor. Ludiomil® influencia favoravelmente os sintomas somáticos dos quadros de depressão mascarada.

A maprotilina, substância ativa de Ludiomil®, difere estruturalmente e farmacologicamente dos antidepressivos tricíclicos. Possui efeito inibidor potente e seletivo sobre a recaptação da noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, nas estruturas corticais do sistema nervoso central, mas quase não exerce efeito inibidor na recaptação da serotonina. A maprotilina apresenta afinidade de fraca a moderada pelos adrenoceptores alfa₁ centrais, acentuada atividade inibitória com os receptores H₁ de histamina e um efeito anticolinérgico moderado.

O envolvimento durante tratamento a longo prazo de alterações na reatividade funcional do sistema neuroendócrino (hormônio de crescimento, melatonina, sistema endorfinérgico) e/ou neurotransmissores (noradrenalina, serotonina, GABA), é também considerado no mecanismo de ação.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral única dos comprimidos revestidos, a absorção é lenta, porém completa. A biodisponibilidade absoluta média é de 66 a 70%. Em 8 horas, após uma dose oral de 50 mg, são obtidos os picos de concentração plasmática de 48 a 150 nmol/litro (13 a 47 ng/mL).

Após administração oral ou intravenosa repetida diária de 150 mg de Ludiomil®, são atingidas, durante a segunda semana de tratamento, concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) de 320 a 1270 nmol/litro (100 a 400 ng/mL), independente da dose diária ter sido administrada em forma única ou em três frações. As concentrações no estado de equilíbrio são linearmente proporcionais à dose, embora as concentrações variem muito de uma pessoa para outra.

Distribuição

O coeficiente de partição da maprotilina entre o sangue e o plasma é 1,7. O volume médio de distribuição aparente é de 23 a 27 litros/Kg. A maprotilina liga-se a proteínas plasmáticas em 88 a 90%, independentemente da idade ou enfermidade do paciente. As concentrações no fluido cerebroespinhal são de 2 a 13% das concentrações séricas.

Metabolismo

A maprotilina é primariamente eliminada pelo metabolismo: apenas 2 a 4% da dose são eliminados de forma inalterada através da urina.

A principal rota do metabolismo é a formação do metabólito, desmetilmaprotilina. A eliminação primária de maprotilina e desmetilmaprotilina dá-se através da hidroxilação e conjugação adicional dos metabólitos e excreção na urina. Os metabólitos hidroxilados, tais como fenóis isoméricos, 2- e 3-hidroximaprotilina e 2,3-diidrodiol, representam somente 4 a 8% da dose excretada na urina humana. A maioria dos produtos eliminados são conjugados glicuronidos dos metabólitos primários (75%). A desmetilação da maprotilina aparenta ser catalisada primariamente pela CYP2D6, com algumas contribuições do CYP1A2.

Eliminação

A maprotilina é eliminada do sangue com meia-vida média de 43 a 45 horas. O *clearance* (depuração) sistêmico médio encontra-se entre 510 e 570 mL/min.

Em 21 dias, cerca de dois terços de uma dose única são excretados através da urina, predominantemente como metabólitos livres e conjugados, e cerca de um terço nas fezes.

Proporcionalidade da dose

A maprotilina apresenta farmacocinética dose-proporcional no intervalo de doses de 25 a 150 mg.

Efeito do gênero

Não há nenhuma evidência significativa que possa sugerir uma possível diferença na eliminação entre a população masculina e feminina. Nenhuma recomendação de dosagem para um gênero específico pode ser dada.

Populações especiais

Idosos

Os pacientes idosos podem apresentar maiores concentrações plasmáticas de maprotilina como resultado combinado de uma redução do metabolismo do medicamento em pacientes idosos e uma diminuição da função renal. As concentrações no estado de equilíbrio em pacientes idosos (idade acima de 60 anos) apresentam-se mais altas do que em pacientes mais jovens, quando recebem as mesmas doses. A meia-vida de eliminação aparente é mais longa e a dose deve ser reduzida à metade (veja “Posologia” e “Reações adversas”).

Insuficiência Renal

Pacientes com insuficiência renal leve a moderada e função hepática normal podem geralmente ser tratados com doses normais. A diminuição da eliminação renal em pacientes com insuficiência renal é possivelmente compensada pelo aumento da excreção biliar. A maprotilina é contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave (veja “Contraindicações”).

Insuficiência Hepática

Como o medicamento é eliminado principalmente pelo metabolismo, um impacto significativo sobre a depuração do medicamento é esperado em pacientes com insuficiência hepática (veja “Farmacocinética”). A maprotilina é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática grave (veja “Contraindicações”).

Sensibilidade étnica

Embora o impacto da sensibilidade étnica e raça na farmacocinética da maprotilina não tenha sido estudada extensivamente, o metabolismo de maprotilina pode ser influenciado por fatores genéticos levando a um metabolismo pobre ou extenso do medicamento.

Dados de segurança pré-clínicos

Não houve evidências para efeitos mutagênicos em uma bateria de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Os efeitos carcinogênicos da maprotilina não têm sido suficientemente investigados. Um estudo de 1,5 anos em ratos não apresentou evidências de um potencial carcinogênico da maprotilina. Estudos de reprodução de toxicidade oral em três espécies (ratos, camundongos e coelhos), levaram à conclusão de que a maprotilina não tem atividade teratogênica. A maprotilina não apresentou efeito sobre a fertilidade e no desenvolvimento peri e pós-natal nas doses orais diárias de até 30 mg/Kg. A maprotilina provoca graves irritações na pele.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à maprotilina ou a qualquer excipiente ou sensibilidade cruzada com antidepressivos tricíclicos.
- Transtornos convulsivos ou limiar convulsivo diminuído (ex.: danos cerebrais de etiologia variada, alcoolismo).
- Estágio inicial de infarto do miocárdio.
- Distúrbios da condução cardíaca, incluindo síndrome do QT longo congênita.
- Insuficiência hepática grave.
- Insuficiência renal grave.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Retenção urinária (ex.: causada por doença prostática).
- Tratamento concomitante com inibidor da MAO (veja “Interações medicamentosas”).
- Intoxicação aguda com álcool, hipnóticos ou agentes psicotrópicos (veja “Interações medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antiarrítmicos

Antiarrítmicos que são potentes inibidores de CYP2D6, tais como quinidina e propafenona, não devem ser administrados em combinação com Ludiomil®. Os efeitos anticolinérgicos da quinidina podem causar sinergismo relacionado à dose de Ludiomil® (veja “Interações medicamentosas”).

Risco de suicídio

O risco de suicídio é inerente à depressão grave e pode persistir até que ocorra remissão significativa. Pacientes com distúrbios depressivos, tanto adultos quanto pediátricos, podem apresentar piora da depressão e/ou comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos, se estiverem ou não sob medicação antidepressiva. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamento e comportamento suicida em estudos de curta duração em crianças, adolescentes e jovens adultos com menos de 25 anos com distúrbios depressivos e outros distúrbios psiquiátricos. Há também relatos de que os antidepressivos, em raras ocasiões, exacerbam tendências suicidas.

Um estudo em que Ludiomil® foi administrado como tratamento profilático para depressão unipolar sugeriu um aumento no comportamento suicida do grupo tratado. Relatou-se que Ludiomil® é comparável a outros antidepressivos, em termos de associação à superdose fatal. Todos os pacientes em tratamento com Ludiomil®, em qualquer indicação, devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos (veja “Reações adversas”), especialmente durante a fase inicial do tratamento ou na troca de dosagens do medicamento.

As modificações de esquema terapêutico, incluindo a possível descontinuação do medicamento, devem ser consideradas nesses pacientes, especialmente se forem alterações graves no quadro clínico, de início repentino, ou ainda, se não fizer parte dos sintomas apresentados pelo paciente (veja também “Descontinuação do tratamento” nesta seção – “Advertências e Precauções”).

Familiares e cuidadores de pacientes em tratamento com antidepressivos tanto nas indicações psiquiátricas quanto nas não psiquiátricas, devem estar atentos quanto à necessidade de monitorá-los nas situações de emergência decorrentes do aparecimento de outros sintomas psiquiátricos (veja “Reações adversas”) ou decorrentes do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico.

As prescrições de Ludiomil® devem corresponder à menor quantidade de comprimidos consistente com o bom gerenciamento dos sintomas do paciente, para que o risco de superdose seja reduzido.

Convulsões

Existem relatos raros sobre a ocorrência de convulsões em pacientes que recebiam doses terapêuticas de Ludiomil® e sem história prévia de convulsão. Em alguns casos, outros fatores complicadores estavam também presentes, tais como medicação concomitante, com conhecido potencial de diminuir o limiar de convulsão. O risco de convulsão pode ser aumentado quando antipsicóticos (ex.: fenotiazinas, risperidona) são administrados concomitantemente (veja “Interações medicamentosas”), quando se interrompe abruptamente a administração concomitante de benzodiazepínicos, ou quando se excede rapidamente a dosagem recomendada. Enquanto não se tenha estabelecido uma relação causal, o risco de convulsões deve ser reduzido: pelo início da terapia com baixa dosagem; mantendo-se a dosagem inicial por duas semanas, para então elevá-la gradualmente em pequenos incrementos; conservando-se a dosagem de manutenção no nível mínimo efetivo; ajuste cuidadoso ou abstenção de comedicação com fármacos que diminuam o limiar de convulsão (ex.: fenotiazinas, risperidona), ou redução rápida do uso de benzodiazepínicos.

O tratamento concomitante com terapia eletroconvulsiva deve ser efetuado somente sob supervisão cuidadosa.

Distúrbios cardíacos e vasculares

Há relatos de que os antidepressivos tricíclicos e os tetracíclicos produzem arritmias cardíacas, taquicardia sinusal e prolongamento do tempo de condução. Taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e “*torsades de pointes*” têm sido raramente relatados em pacientes tratados com Ludiomil®; alguns desses casos têm sido fatais. Indica-se cuidado em pacientes idosos e em pacientes com enfermidades cardiovasculares, incluindo-se história de infarto do miocárdio, arritmias e/ou doença isquêmica cardiovascular. A monitorização da função cardíaca, incluindo-se ECG, está indicada em tais pacientes, especialmente em tratamentos de longo prazo. Em pacientes suscetíveis a hipotensão ortostática, são necessárias monitorizações regulares pressão arterial. A combinação com a tirozina, um inibidor da CYP2D6 pode produzir arritmias cardíacas graves. O ajuste da dose pode ser necessário.

Outros efeitos psiquiátricos

Em pacientes com esquizofrenia que recebem antidepressivos tricíclicos, tem sido ocasionalmente observada a ativação de psicoses, e isso deve ser considerado um risco com Ludiomil®. Da mesma forma, foram relatados episódios hipomaníacos ou maníacos em pacientes com transtornos bipolares sob tratamento com antidepressivos tricíclicos, durante uma fase depressiva. Em tais casos, pode ser necessário reduzir-se a dose de Ludiomil® ou descontinuá-la e administrar um agente antipsicótico. A comedicação com antipsicóticos (ex.: fenotiazinas, risperidona) pode resultar no aumento do nível plasmático de maprotilina, na diminuição do limiar de convulsão e na crise convulsiva (veja “*Interações medicamentosas*”). Os antidepressivos tricíclicos podem causar, especialmente à noite, psicoses (delírios) em pacientes predispostos e em idosos. Após a suspensão do fármaco, o quadro regredirem em alguns dias, sem tratamento.

Depressores do sistema nervoso central

Pacientes que tomam Ludiomil® devem ser advertidos de que a resposta ao álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC podem ser intensificados.

Hipoglicemia

A possibilidade de hipoglicemia deve ser considerada em pacientes recebendo Ludiomil® concomitantemente com sulfonilureias ou insulina. Pacientes diabéticos devem monitorar atentamente o seu nível de glicose no sangue quando o tratamento com Ludiomil® for iniciado ou descontinuado (veja “*Interações medicamentosas*”).

Contagem de células brancas do sangue

Embora tenham sido relatados apenas casos isolados de alterações na contagem de leucócitos com Ludiomil®, recomenda-se a contagem periódica das células sanguíneas e a monitorização de sintomas, tais como febre e faringoamigdalites, especialmente nos primeiros meses de tratamento. Isso também é recomendado durante terapia prolongada.

Anestesia

Antes de anestesia geral ou local, o anestesista deve ser informado de que o paciente faz uso de Ludiomil®. É mais seguro continuar o tratamento do que se expor aos riscos de uma interrupção do medicamento antes da cirurgia.

Tratamento de população específica e tratamento a longo prazo

Durante tratamento prolongado, é recomendável controlar as funções hepática e renal.

Recomenda-se cautela em pacientes com história de pressão intraocular elevada, constipação crônica grave ou com história de retenção urinária, especialmente na presença de hipertrófia prostática.

Os antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, particularmente em pacientes idosos e em pacientes hospitalizados. Medidas apropriadas devem, portanto, ser adotadas se ocorrer constipação.

Recomenda-se cautela em pacientes com hipertireoidismo e em pacientes em tratamento com medicamentos de hormônio tireoidiano (possibilidade de aumento de efeitos cardíacos indesejáveis).

Em tratamentos de longo prazo com antidepressivos, tem sido relatado aumento de cáries dentais. São, portanto, recomendáveis inspeções dentais regulares, durante tratamentos de longa duração.

O lacrimejamento reduzido e o relativo acúmulo de secreções mucoides, causados por propriedades anticolinérgicas dos antidepressivos tricíclicos, podem originar danos ao epitélio da córnea em pacientes que utilizam lentes de contato.

Descontinuação do tratamento

A retirada abrupta ou a redução de dose abrupta devem ser evitadas, pelas possíveis reações adversas (veja “*Reações adversas*”). Caso seja decidido descontinuar o tratamento a retirada da medicação deve ser gradual, o mais rápido dentro

do possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (veja “Reações adversas” para uma descrição dos riscos de interrupção do Ludiomil®).

Lactose

Ludiomil® comprimidos revestidos contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência grave à lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este produto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pacientes em tratamento com Ludiomil® devem ser advertidos que visão turva, tonturas, sonolência e outros sintomas do SNC (veja “Reações Adversas”) podem ocorrer, nesse caso eles não devem dirigir, operar máquinas ou se envolver em outras atividades potencialmente perigosas. Os pacientes também devem ser advertidos de que o consumo de álcool ou outros medicamentos podem potencializar esses efeitos (veja “ Interações medicamentosas” e “ Precauções e Advertências”).

Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade

Mulheres em idade fértil

Nenhuma recomendação especial.

Gravidez

Experimentos conduzidos em animais demonstraram não haver potencial teratogênico ou efeitos mutagênicos e nenhuma evidência de prejuízo à fertilidade ou dano ao feto. Entretanto, o uso seguro durante a gravidez não está estabelecido. Foram relatados casos isolados que sugerem a possível associação entre Ludiomil® e reações adversas sobre o feto humano. Ludiomil® não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que os benefícios ao feto sejam evidentemente mais importantes do que seus riscos. Não há dados sobre o uso de Ludiomil® em mulheres grávidas. Estudos limitados em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. Ludiomil® deve ser administrado em mulheres grávidas somente se realmente necessário.

Ludiomil® deve ser descontinuado ao menos sete semanas antes da data prevista para o parto, desde que o estado clínico da paciente assim o permita, para se evitar que o recém-nascido apresente possíveis sintomas, tais como dispneia, letargia, irritabilidade, taquicardia, hipotonía, convulsões, tremor e hipotermia.

Este medicamento pertence a categoria de risco na gravidez B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

A maprotilina passa para o leite materno. Após a administração diária de 150 mg por 5 dias, as concentrações no leite materno excederam as do sangue por um fator de 1,3-1,5. Embora os relatos não demonstrem efeitos colaterais no recém-nascido, mães que estiverem tomando Ludiomil® não devem amamentar.

Fertilidade

Nenhuma recomendação especial.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações que resultam em contraindicação

Inibidores da MAO

Inibidores da monoamino oxidase (MAO) que são potentes inibidores do CYP2D6 in vivo, tais como moclobemida, são contraindicados na coadministração com Ludiomil® (veja “Contraindicações”). Ludiomil® não deve ser administrado por ao menos 14 dias após a interrupção do tratamento com inibidores da MAO, para se evitar o risco de interações graves, tais como hipertermia, tremores, convulsões clônicas generalizadas, delírio e possível óbito. O mesmo se aplica quando da administração de um inibidor da MAO após tratamento prévio com Ludiomil®.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

Antiarrítmicos

Antiarrítmicos que são potentes inibidores do CYP2D6, tais como quinidina e propafenona, não devem ser administrados em combinação com Ludiomil®. Os efeitos anticolinérgicos da quinidina podem causar sinergismo relacionado à dose com Ludiomil® (veja “Precauções e advertências”).

Agentes anticolinérgicos

Ludiomil® pode potencializar os efeitos de agentes anticolinérgicos (ex.: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, atropina, biperideno, anti-histamínicos) nas pupilas, no sistema nervoso central, no intestino e na bexiga.

Agentes antidiabéticos

A comedicação com sulfonilureias e insulina pode potencializar o efeito hipoglicêmico de agentes antidiabéticos. Os pacientes diabéticos devem monitorar sua glicose sanguínea quando do início ou descontinuação do tratamento com Ludiomil®.

Depressores do SNC

Os pacientes que utilizam Ludiomil® devem ser alertados de que sua resposta ao álcool, aos barbitúricos e a outras substâncias depressoras centrais pode ser intensificada.

Medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT

A administração concomitante de drogas que causam prolongamento do intervalo QT pode aumentar o risco de arritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular e *Torsades de Pointes* (TdP). Recomenda-se precaução ao administrar medicamentos que prolonguem o intervalo QT, especialmente em pacientes com fatores de risco subalterno.

Interações a serem consideradas

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina, que são inibidores do CYP2D6, como a fluoxetina, fluvoxamina (também um inibidor do CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 e CYP1A2), paroxetina, sertralina ou citalopram, podem resultar em grande aumento das concentrações plasmáticas de maprotilina, com efeitos colaterais correspondentes. Devido à meia-vida longa da fluoxetina e fluvoxamina, esse efeito pode ser prolongado. O ajuste de dose pode ser necessário.

Benzodiazepínicos

A comedicação com os benzodiazepínicos pode causar aumento na sedação.

Interações que resultam em um efeito aumentado de Ludiomil®

A administração concomitante de inibidores do CYP2D6 pode conduzir a um aumento na concentração de maprotilina, até ~ 3,5 vezes em pacientes com um fenótipo metabolizador debrisoquina extensa, convertendo-os em um fenótipo metabolizador fraco.

Antagonistas do receptor H₂

Embora não relatado com relação à Ludiomil®, a coadministração com antagonistas do receptor histamina₂ (H₂), tais como a cimetidina (um inibidor de várias enzimas P450, incluindo CYP2D6 e CYP3A4), demonstra inibir o metabolismo de vários antidepressivos tricíclicos, resultando em aumento da concentração plasmática dos mesmos e no aumento dos efeitos colaterais (boca seca, distúrbios da visão). Pode ser necessário, portanto, reduzir-se a dosagem de Ludiomil®, quando administrado concomitantemente com a cimetidina.

Antipsicóticos

O uso concomitante com antipsicóticos (por exemplo, fenotiazinas, risperidona) pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de maprotilina, redução do limiar de convulsão e convulsões (veja “Precauções e Advertências”). A combinação com a tioridazina inibidor do CYP2D6 pode produzir arritmias cardíacas graves. O ajuste da dose pode ser necessário.

Metilfenidato

O metilfenidato pode aumentar as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos e assim intensificar os seus efeitos. O ajuste da dose pode ser necessário.

Antifúngico oral, terbinafina

A administração concomitante com o antifúngico oral, terbinafina (um potente inibidor da CYP2D6), pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de maprotilina. Ajustes de dose de Ludiomil® podem ser necessários.

Interações que resultam na diminuição do efeito do Ludiomil®

Efeitos dos indutores do citocromo P450 sobre o metabolismo de maprotilina

A maprotilina é primariamente metabolizada pela CYP2D6 e em algumas extensões pela CYP1A2. A CYP2D6, não tem sido considerada como induzível, no entanto, a administração concomitante de substâncias conhecidas como indutoras de CYP1A2 pode aumentar a formação de desmetilmaprotilina e reduzir a eficácia do Ludiomil®. O ajuste de dose do Ludiomil® pode ser necessário quando administrado concomitantemente com substâncias indutoras do citocromo P450 hepático, particularmente aquelas tipicamente envolvidas no metabolismo de antidepressivos tricíclicos, tais como CYP3A4, CYP2C19 e/ou CYP1A2 (ex.: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína).

Interações que afetam outros medicamentos

Anticoagulantes

Alguns antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de fármacos cumarínicos, possivelmente pela inibição de seu metabolismo ou motilidade intestinal diminuída. Não há evidências de que Ludiomil® tenha a habilidade de inibir o metabolismo de anticoagulantes, tais como a varfarina (ativo enantiômero-S clareado pelo CYP2D9), mas a monitorização cuidadosa da protrombina plasmática é recomendada para esta classe de substâncias.

Agentes simpatomiméticos

Ludiomil® pode potencializar os efeitos cardiovasculares de agentes simpatomiméticos, tais como adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina, assim como os das gotas nasais e dos anestésicos locais (ex.: os utilizados pelo dentista). Portanto, o acompanhamento rigoroso (pressão arterial, ritmo cardíaco) e ajuste cuidadoso de dosagem são necessários.

Agentes anti-hipertensivos

A administração concomitante de beta-bloqueadores que são inibidores do CYP2D6, tais como propranolol, pode causar um aumento da concentração plasmática de maprotilina. Nestes casos, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos e ajustes de dosagem.

Ludiomil® pode diminuir ou anular os efeitos anti-hipertensivos dos agentes antiadrenérgicos, tais como guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Os pacientes que necessitam de comedicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores ou beta-bloqueadores, que não sofram acentuada biotransformação). A descontinuação brusca de Ludiomil® pode também resultar em hipotensão grave.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos revestidos devem ser mantidos a temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade para Ludiomil 25 mg é de 36 meses a partir da data de fabricação.

O prazo de validade para Ludiomil 75 mg é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Ludiomil® 25 mg:

ASPECTO FÍSICO: comprimido revestido redondo, salmão, biconvexo.

Ludiomil® 75 mg:

ASPECTO FÍSICO: comprimido revestido redondo, vermelho-amarronzado, ligeiramente biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O esquema de dosagem deve ser determinado individualmente e adaptado às condições e à resposta clínica do paciente, por exemplo, pela elevação da dose noturna e ao mesmo tempo, diminuindo-se as doses administradas durante o dia ou, alternativamente, pela administração de apenas uma dose diária. O objetivo é alcançar o efeito terapêutico, utilizando-se as doses mais baixas possíveis, particularmente em pacientes ainda em fase de crescimento ou em pacientes idosos com sistema nervoso autônomo instável, pois esses pacientes geralmente são mais prováveis de ter eventos adversos.

Dose inicial: Dose única de 25-75 mg ou dividida dependendo da gravidade da doença.

Dose máxima: A dose diária máxima é de 150 mg. As doses de Ludiomil® devem ser gradualmente aumentadas, dependendo da tolerabilidade.

Dose de manutenção: A dose de manutenção recomendada é de 75-150 mg por dia.

Descontinuação do tratamento: A redução ou interrupção abrupta da dose deve ser evitada por causa de possíveis sintomas de abstinência. Portanto, após o uso regular por tempo prolongado, a dose deve ser reduzida gradualmente e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com Ludiomil® for interrompida (veja “Precauções e Advertências” e “Reações Adversas”).

Os comprimidos de Ludiomil® devem ser ingeridos inteiros com líquido suficiente.

Populações Especiais

Pacientes idosos (com mais de 60 anos de idade)

Como os pacientes idosos tem maior probabilidade de apresentar reações adversas em geral são recomendadas dosagens mais baixas. Inicialmente 10 mg, 3 vezes ao dia ou 25 mg, 1 vez ao dia. Se necessário, a dose diária pode ser elevada gradualmente, em pequenos incrementos, até 25 mg, 3 vezes ao dia ou 75 mg, 1 vez ao dia, dependendo da tolerabilidade e da resposta clínica (veja “Reações adversas” e “Farmacocinética”).

Crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade)

A segurança e eficácia de Ludiomil® em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Portanto, o uso neste grupo de faixa etária não é recomendado.

Insuficiência Hepática

Ludiomil® deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Porém, não deve ser administrado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência Renal

Ludiomil® deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Porém, não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal grave.

Diversas interações medicamentosas com Ludiomil® requerem ajustes de dose (veja “Interações medicamentosas”.)

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejados são geralmente leves e transitórios, desaparecendo durante o curso do tratamento ou após a diminuição da dose. As reações adversas não estão sempre correlacionadas com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dosagem. Frequentemente é difícil distinguir-se certos efeitos adversos dos sintomas da depressão, tais como fadiga, distúrbios do sono, agitação, ansiedade, constipação ou boca seca.

Se ocorrerem reações adversas graves, por exemplo, de natureza neurológica ou psiquiátrica, a administração de Ludiomil® deverá ser suspensa.

Os pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A habilidade desses pacientes em metabolizar e eliminar substâncias pode estar diminuída, ocasionando, eventualmente, concentração plasmática elevada com as doses terapêuticas (veja “Posologia” e “Farmacocinética”).

As reações adversas indicadas a seguir foram relatadas tanto com Ludiomil® como com antidepressivos tricíclicos.

As reações adversas estão classificadas por incidência, com as mais frequentes primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1: Reações adversas de relatos espontâneos e literatura (frequência não conhecida)

| Infecções e infestações | |
|---|---|
| Muito raro: | Cáries dentais. |
| Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático | |
| Muito raro: | Leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia. |
| Distúrbios endócrinos | |
| Muito raro: | Secreção inapropriada de hormônio antidiurético. |

| | |
|---|---|
| Distúrbios de nutrição e metabolismo | |
| Comum: | Aumento do apetite. |
| Distúrbios psiquiátricos | |
| Comum: | Inquietação, ansiedade, agitação, mania, hipomania, distúrbio da libido, agressão, distúrbio do sono, insônia, pesadelo, depressão. |
| Raro: | Delírio, confusão, alucinação (particularmente em pacientes geriátricos), nervosismo. |
| Muito raro: | Ativação dos sintomas psicóticos, despersonalização. |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Muito comum: | Sonolência, tontura, dor de cabeça, tremor, mioclonia. |
| Comum: | Sedação, memória prejudicada, distúrbios da atenção, parestesia, disartria. |
| Raro: | Convulsão, acatisia, ataxia. |
| Muito raro: | Discinesia, coordenação anormal, síncope, disgeusia. |
| Distúrbios dos olhos | |
| Comum: | Visão borrada, distúrbio da acomodação visual. |
| Distúrbios do aparelho auditivo | |
| Muito raro | “ <i>Tinnitus</i> ”. |
| Distúrbios cardíacos | |
| Comum: | Taquicardia sinusal, palpitações. |
| Raro: | Arritmia. |
| Muito raro: | Distúrbio de condução (ex.: ampliação do complexo QRS, bloqueio do feixe atrioventricular, alterações PQ), prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, “ <i>torsade de pointes</i> ”. |
| Distúrbios vasculares | |
| Comum: | Rubores, hipotensão ortostática. |
| Muito raro: | Púrpura. |
| Distúrbios respiratórios, mediastínicos e torácicos | |
| Muito raro: | Alveolite alérgica (com ou sem eosinofilia), doença intersticial do pulmão (ex.: pneumonite intersticial subaguda), broncoespasmo, congestão nasal. |
| Distúrbios gastrintestinais | |
| Muito comum: | Boca seca. |
| Comum: | Náusea, vômito, distúrbios abdominais, constipação. |
| Raro: | Diarreia. |
| Muito raro: | Estomatite. |
| Distúrbios hepato-biliares | |
| Muito raro: | Hepatite (com ou sem icterícia). |
| Distúrbios do tecido subcutâneo e pele | |
| Comum: | Dermatite alérgica, rash, urticária, reação de fotossensibilidade, hiperidrose. |
| Muito raro: | Prurido, vasculite cutânea, alopecia, eritema multiforme, síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> , necrólise tóxica epidérmica. |
| Distúrbios músculo-esqueléticos, tecidos conectivos e osso | |
| Comum: | Fraqueza muscular. |
| Distúrbios urinários e renais | |
| Comum: | Distúrbio de micção. |
| Muito raro: | Retenção urinária. |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e de lactação | |
| Comum: | Disfunção erétil. |

| | |
|--|---|
| Muito raro: | Hipertrofia do peito, galactorreia. |
| Distúrbios gerais | |
| Muito comum: | Fadiga. |
| Comum: | Pirexia. |
| Muito raro: | Edema (local ou generalizado). |
| Exames | |
| Comum: | Aumento de peso, anormalidades do eletrocardiograma (ex.: alterações das ondas ST e T). |
| Raro: | Aumento da pressão sanguínea, teste da função hepática anormal. |
| Muito raro: | Eletroencefalograma anormal. |
| Lesão, intoxicação e complicações de procedimento | |
| Muito raro: | Desmaio. |

Sintomas relacionados à descontinuação do tratamento

Embora não haja indicativos de dependência, os sintomas a seguir ocorrem ocasionalmente após a interrupção abrupta do tratamento ou da redução da dose: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, insônia, cefaleia, nervosismo, ansiedade e piora da depressão subjacente ou recorrência do humor depressivo (veja “Advertências e Precauções”).

Fratura óssea

Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade ou mais, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas de superdose com Ludiomil® são similares aos relatados com antidepressivos tricíclicos incluindo resultados fatais. As anormalidades cardíacas e os distúrbios neurológicos são as principais complicações. A ingestão acidental de qualquer quantidade por crianças deve ser tratada como séria e potencialmente fatal.

Sinais e sintomas

Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a ingestão e atingem a gravidade máxima em 24 horas. Em virtude da absorção retardada (efeito anticolinérgico), meia-vida longa e reciclagem entero-hepática, o paciente estará em risco por até 4-6 dias.

Os seguintes sinais e sintomas podem ocorrer:

- Sistema nervoso central: sonolência, estupor, coma, ataxia, inquietação, agitação, reflexos alterados, rigidez muscular e movimentos coreoatetoides, convulsões.
- Sistema cardiovascular: hipotensão, taquicardia, arritmia, distúrbios de condução, choque, insuficiência cardíaca; taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, “torsade de pointes”, parada cardíaca, da qual algumas têm sido fatais.

Além disso, pode ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midriase, sudorese e oligúria ou anúria.

Tratamento

Não existe antídoto específico e o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. Pacientes, especialmente crianças, sob suspeita de superdose de Ludiomil®, devem ser hospitalizados e mantidos sob rigorosa supervisão por ao menos 72 horas.

Se o paciente estiver consciente, executar lavagem gástrica ou induzir o vômito o mais rápido possível. Se o paciente não estiver consciente, proteger as vias aéreas com a colocação de um tubo endotraqueal, antes de se iniciar a lavagem e não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para até 12 horas ou até mais, após a superdose, já que os efeitos anticolinérgicos do fármaco podem retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado pode ajudar a reduzir a absorção do fármaco.

O tratamento sintomático é baseado em métodos modernos de terapia intensiva com contínua monitorização da função cardíaca, gasometria, eletrólitos e possível necessidade de medidas emergenciais, tais como terapia anticonvulsiva, respiração artificial e ressuscitação. Tem sido relatado que a fisostigmina pode causar bradicardia grave, assístole e

convulsões, e, portanto, o seu uso não é recomendado em casos de superdose com Ludiomil®. Hemodiálise e diálise peritoneal não são efetivas, pela baixa concentração plasmática de maprotilina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0068.0087

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP
® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.



CDS 07.09.2011
2011-PSB/GLC-0440-s
VPS4

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.

Histórico de Alteração da Bula do Profissional

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 10/04/2013 | 0272573/13-8 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | NA | VPS2 | - 25 MG COM REV CT BL AL PLAST INC x 20 - 75 MG COM REV CT BL AL PLAST INC x 20 |
| 07/05/2014 | 0347229149 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | - Dizeres Legais - Cuidados de Armazenamento do Medicamento | VPS3 | - 25 MG COM REV CT BL AL PLAST INC x 20 - 75 MG COM REV CT BL AL PLAST INC x 20 |
| 15/01/2015 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/11/2014 | 1035369141 | Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise. | 22/12/2014 | - Dizeres Legais | VPS4 | - 25 MG COM REV CT BL AL PLAST INC x 20 - 75 MG COM REV CT BL AL PLAST INC x 20 |