 **17. maj 2021**

 **PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

 **Ludiomil, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 3150

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ludiomil

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Maprotilinhydrochlorid 75 mg

 Hjælpestoffer:

 Ludiomil 75 mg indeholder 37 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. Lægemiddelform**

 Filmovertrukne tabletter

 75 mg: brun-røde, med delekærv og mærkede med F/S på den ene side.

 Delekærven er kun for at kunne dele tabletten, så den er lettere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Endogen depression og andre depressive lidelser.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Under Ludiomil behandling bør patienten holdes under medicinsk opsyn.

Det anbefalede dosisområde er mellem 75 og 150 mg dagligt.

Afhængigt af symptomernes alvorlighed, patientens respons og tolerance, kan den daglige dosis påbegyndes med 25 mg (én til tre gange daglig) eller 75 mg (én gang daglig), og siden gradvist optitreres til den effektive dosis. Daglige doser på over 150 mg anbefales ikke.

Dosisregimet bør fastlægges individuelt og tilpasses patientens tilstand og respons, f.eks. ved at øge aftendosis og samtidig reducere dosis givet i løbet af dagen, eller alternativt ved kun at administrere en daglig dosis.

*Ældre*

Generelt anbefales lavere dosis. Initialt 25 mg én gang daglig. Om nødvendigt bør den daglige dosis gradvist øges i små trin op til 25 mg 3 gange daglig eller 75 mg én gang daglig, afhængigt af tolerance og respons (se pkt. 4.8 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Ludiomil bør administreres med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Ludiomil må ikke administreres til patienter med svært nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Ludiomil bør administreres med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion. Ludiomil må ikke administreres til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Ludiomil bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da der ikke er dokumentation for sikkerhed og effekt.

*Afbrydelse af behandling:*

Behandlingen bør seponeres gradvist, da der ellers kan opstå seponeringssymptomer som hovedpine, søvnforstyrrelser, irritation og almindelig utilpashed. Disse symptomer er ikke udtryk for afhængighed.

Administration

Tabletterne skal synkes hele med et helt glas vand.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Krydsallergi med tricykliske antidepressiva.
* Epilepsi eller nedsat krampetærskel (f.eks. hjerneskade af varierende ætiologi eller alkoholisme).
* Nyligt myokardieinfarkt, enhver grad af hjerteblok, ledningsforstyrrelser i hjerterytmen og hjerteinsufficiens, herunder medfødt langt QT-syndrom.
* Svært nedsat lever- eller nyrefunktion.
* Snævervinklet glaukom.
* Urinretention (f.eks. på grund af prostatasygdomme).
* Samtidig eller nylig behandling med MAO-hæmmere (monoaminooxidasehæmmere) (se pkt. 4.5).
* Akut forgiftning forårsaget af alkohol, hypnotika eller psykofarmaka (se pkt. 4.5).
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Antiarytmika**

Antiarytmika som f.eks. quinidin og propafenon, bør ikke bruges i kombination med Ludiomil (se pkt. 4.5). De antikolinerge effekter af quinidin kan forårsage dosisrelateret synergi med Ludiomil.

**Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring**

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Hos voksne og børn med depressive lidelser kan der opstå forværring af depression og/eller selvmordstanker eller andre psykiatriske symptomer, uanset om de modtog behandling med antidepressiva. I studier af kort varighed af børn og unge under 25 år med depressive lidelser og andre psykiatriske lidelser, øgede antidepressiva risikoen for selvmordstanker og -adfærd (suicidalitet).

Et studie, hvor Ludiomil blev givet som profylaktisk behandling mod unipolar depression, tydede på en stigning i selvmordsadfærden i den behandlede gruppe. Ændring af det terapeutiske regime, herunder eventuel seponering af lægemidlet, bør overvejes hos disse patienter, især hvis disse ændringer er alvorlige, debuterer pludseligt eller ikke var en del af patientens oprindelige symptomer.

Ludiomil bør ordineres i den mindste tabletmængde i overensstemmelse med god patientbehandling for at reducere risikoen for svær overdosering.

**Krampeanfald**

Tricykliske antidepressiva nedsætter krampetærskelen, og Ludiomil bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi og andre disponerende faktorer, som hjerneskader med forskellig ætiologi, samtidigt brug af antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, risperidon), alkoholabstinenser eller nylig forbrug af lægemidler med antikonvulsive egenskaber (f.eks. benzodiazepiner), når samtidig administration af benzodiazepiner afbrydes brat, eller når den anbefalede dosis af Ludiomil hurtigt overskrides. Risikoen for krampeanfald kan reduceres ved at; bruge en lav startdosis; opretholde den initiale dosis i 2 uger og siden gradvist øge dosis i små spring; holde vedligeholdelsesdosis på lavest effektive niveau; forsigtige justeringer, eller ved at undgå samtidig medicinering med lægemidler, der nedsætter krampetærsklen (f.eks. phenothiaziner, risperidon), eller hurtig nedtrapning af benzodiazepiner.

Ligesom ved beslægtede tricykliske antidepressiva, bør Ludiomil kun administreres i forbindelse med elektrochokbehandling under omhyggelig supervision.

**Kardielle og vaskulære lidelser**

Forsigtighed er nødvendigt hos ældre personer og patienter med kardiovaskulære lidelser, inklusive myokardieinfarkt, arytmier og/ eller iskæmisk hjertesygdom i anamnesen. Monitorering af den kardielle funktion, inklusive EKG, er nødvendigt hos disse patienter, specielt ved langvarig behandling.

Regelmæssig måling af blodtrykket er påkrævet hos patienter disponeret for ortostatisk hypotension, da tricykliske og tetracykliske antidepressiva kan give anledning til kardielle arytmier, sinus takykardi og forlængelse af overledningstiden. Ventrikulær takykardi, ventrikulær fibrillation og torsade de pointes er blevet rapporteret meget sjældent hos patienter i Ludiomilbehandling. Nogle af disse tilfælde har været fatale.

Kombination med CYP2D6-inhibitoren thioridazin kan medføre alvorlig hjertearytmi. Dosisjustering kan derfor være nødvendig.

**Andre psykiatriske effekter**

Der er observeret aktivering af psykose hos patienter med skizofreni i behandling med tricykliske antidepressiva.

Der er rapporteret hypomaniske og maniske episoder under depressiv fase hos patienter med cyklisk affektive forstyrrelser i behandling med et tricyklisk antidepressivum.

I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at reducere dosis af Ludiomil eller at seponere behandling og administrere et antipsykotikum. Efter episoden er aftaget kan lavdosisbehandling med Ludiomil om nødvendigt genoptages.

Samtidig behandling med antipsykotika bør undgås eller administreres med stor forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hos disponerede patienter og ældre patienter kan tricykliske antidepressiva udløse farmakogene (delirium) psykoser, særligt om natten. Disse aftager inden for få dage efter seponering af lægemidlet.

Samtidig medicinering med antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, risperidon) kan medføre forhøjede plasmaniveauer af maprotilin, nedsat krampetærskel og kramper.

Patienter, der tager Ludiomil, bør advares om, at deres reaktion på alkohol, barbiturater og andre CNS-depressiva kan forstærkes.

**Hypoglykæmi**

Diabetiske patienter bør nøje monitorere deres blodglukose efter initiering eller seponering af Ludiomilbehandling (se pkt. 4.5), da Ludiomil kan påvirke insulin og glukoserespons og nødvendiggøre en justering af den antidiabetiske behandling hos diabetespatienter. Også den depressive tilstand kan påvirke patientens glukosebalance.

**Leukocyttal**

Periodiske laboratorieværdier og monitorering af symptomer, som feber og ondt i halsen, anbefales særligt i de første måneder af behandlingen og ved længerevarende behandling, på grund af risiko for leukopeni og agranulocytose.

Anæstesi

Anæstetika til såvel lokal som universel anæstesi kan, hvis de gives til patienter i behandling med tri/tetracykliske antidepressiva, øge risikoen for arytmier og hypotension. Hvis det er muligt, bør Ludiomil seponeres før kirurgiske indgreb. Ved akut operation bør anæstesiologen informeres om, at patienten er i behandling med Ludiomil (se pkt. 4.5).

Særlige behandlingsgrupper og længerevarende behandling

Patienter med følgende lidelser bør behandles med forsigtighed og følges nøje:

* Mild til moderat lever- eller nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.3).
* Øget intraokulært tryk (se pkt. 4.3).
* Pylorusstenose eller nedsat gastrointestinal motilitet, da tricykliske antidepressiva kan forårsage paralytisk ileus særligt hos ældre personer eller sengeliggende patienter.
* Tumorer i den adrenale medulla (f.eks. fæokromocytom).
* Hypertyroidisme eller patienter i behandling med thyroideamedicin, da der kan opstå hjertearytmier.

Ved langvarig brug anbefales monitorering af lever- og nyrefunktion.

Patienter bør informere deres tandlæge om, at de er i behandling med Ludiomil, da mundtørhed kan medføre forandringer af mundslimhinden, betændelsesreaktioner, brændende fornemmelse og caries. Jævnlig tandlægekontrol anbefales.

Nedsat tåredannelse og akkumulering af slimsekretion, grundet den antikolinerge effekt af tricykliske antidepressiva, kan forårsage skade på det korneale epithelium hos patienter med kontaktlinser.

Ludiomil kan øge hudens følsomhed over for sollys. Selv kortvarig udsættelse for solen kan forårsage hududslæt, kløe, rødme eller misfarvning. I tilfælde af udsættelse for direkte sollys bør patienterne bruge solbriller og beskytte sig selv ved at bære passende tøj.

Det er blevet rapporteret, at Ludiomil er at sammenligne med tricykliske antidepressive såsom amitriptylin, dibenzepin, desipramin, dothiepin clomipramin, imipramin, iprindol, protriptylin og trimipramin med hensyn til dets sammenkædning med fatal overdosis.

**Seponering af behandling**

Pludselig seponering eller pludselig dosisreduktion bør undgås på grund af risiko for bivirkninger (se pkt. 4.8 for en beskrivelse af risici ved seponering af Ludiomil).

Hvis der er truffet beslutning om at afbryde behandlingen, bør der nedtrappes så hurtigt, som det er muligt, men dog med erkendelse af, at pludseligt ophør kan være forbundet med visse symptomer.

**Hjælpestoffer**

Ludiomil indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Cytokrom P450 induktorer og inhibitorer**

Maprotilin metaboliseres primært af CYP2D6 og i nogen grad af CYP1A2. CYP2D6 er ikke vist at kunne induceres, men samtidig administration af stoffer, der vides at inducere CYP1A2, kan øge dannelsen af desmethylmaprotilin og nedsætte effekten af Ludiomil. Justering af Ludiomil dosis kan være nødvendig når det administreres samtidig med stoffer, der inducerer hepatiske cytokrom P450 enzymer, særligt dem, der typisk er involveret i metabolismen af tricykliske antidepressiva, så som CYP3A4, CYP2C19 og/eller CYP1A2 (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin).

Samtidig administration af CYP2D6-inhibitorer kan føre til en stigning i koncentrationen af maprotilin, op til 3,5 gange hos patienter, der er hurtige omsættere med hensyn til CYP2D6 (se pkt. 5.2).

**MAO-hæmmere**

Monoaminooxidase (MAO)-hæmmere, der er potente cytochrom P2D6-inhibitorer *in vivo*, såsom moclobemid, og er kontraindiceret ved samtidig brug med Ludiomil (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med MAO-hæmmere er kontraindiceret pga. risiko for serotonergt syndrom karakteriseret ved tonisk-kloniskekramper, delirium og koma (se pkt. 4.3).

Behandling med Ludiomil kan påbegyndes 2 uger efter seponering af MAO-hæmmeren. Det samme gælder for seponering af Ludiomil ved administration af MAO-hæmmere efter forudgående behandling med Ludiomil. Ludiomil eller MAO-hæmmeren bør initialt gives i små, gradvist stigende doser og effekten monitoreres (se pkt. 4.3).

**Antiarytmika**

Antiarytmika, der er potente CYP2D6-inhibitorer, så som quinidin og propafenon, bør ikke anvendes i kombination med Ludiomil. Den antikolinerge effekt af quinidin kan forårsage dosis-relateret synergisme med Ludiomil (se pkt. 4.4).

**Antidiabetika**

Samtidig anvendelse med oral sulfonylurinstoffer eller insulin kan potensere den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika. Diabetespatienter skal monitorere deres blodsukker når behandling med Ludiomil initieres eller seponeres (se pkt. 4.4).

**Antipsykotika**

Samtidig administration med antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, risperidon) kan resultere i øgede plasmaniveauer for maprotilin, lavere krampetærskel samt krampeanfald (se pkt. 4.4). Kombination med CYP2D6-inhibitoren thioridazin kan forårsage alvorlige hjertearytmier. Dosisjustering kan derfor være nødvendig.

**Antikoagulantia**

Visse tricykliske antidepressiva kan potensere den antikoagulerende effekt af coumariner, muligvis ved at hæmme deres metabolisme eller ved nedsat intestinal motilitet. Der er ingen dokumentation for Ludiomils evne til at hæmme metabolismen af antikoagulantia, så som warfarin (aktive S-enantiomer nedbrudt af CYP2C9), men omhyggelig monitorering af plasma-prothrombin anbefales for denne lægemiddelgruppe.

**Antikolinerge midler**

Ludiomil kan potensere effekten af antikolinergika (f.eks. phenothiazin, antiparkinsonmidler, antihistaminer, atropin, biperiden) i øjet, centralnervesystemet, tarmen og blæren (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af disse stoffer bør undgås på grund af øget risiko for blandt andet paralytisk ileus, og hyperpyreksi.

**Antihypertensiva**

Samtidig anvendelse med beta-blokkere, der er CYP2D6-inhibitorer, så som propranolol, kan forårsage en stigning i plasma maprotilin koncentrationer. I disse tilfælde anbefales monitorering af plasmaniveauer og dosisjustering.

Ludiomil kan reducere eller ophæve den antihypertensive virkning af adrenerge blokkere, så som clonidin og alpha-methyldopa. Patienter med behov for samtidig medicinering mod hypertension bør derfor gives andre typer antihypertensiva (f.eks. diuretika, vasodilatorer, der ikke undergår udtalt biotransformation). Pludselig seponering af Ludiomil kan også medføre alvorlig hypotension.

**Sympatomimetiske lægemidler**

Ludiomil kan potensere den kardiovaskulære effekt af adrenalin, noradrenalin, isoprenalin, efedrin og phenylephrin (f.eks. lokale analgetika).

Der kræves derfor tæt opsyn (blodtryk, hjerterytme) og forsigtig dosisjustering.

**CNS-deprimerende midler**

Ludiomil kan potensere effekten af alkohol og andre CNS-deprimerende midler (f.eks. barbiturater, benzodiazepiner eller generelle anæstetika).

**Lægemidler, der forårsager QT-forlængelse**

Samtidig brug af lægemidler, der forårsager QT-forlængelse, kan øge risikoen for ventrikulære arytmier, herunder ventrikulær takykardi og torsade de pointes. Forsigtighed tilrådes i brugen af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, især hos patienter med underliggende risikofaktorer.

**Methylphenidat**

Methylphenidat kan muligvis øge koncentrationen af tricykliske antidepressiva og dermed intensivere deres effekt. Dosisjustering kan derfor være nødvendig.

**SSRI**

Selektive serotonin reuptake inhibitorer (SSRIer), der er CYP2D6 inhibitorer, så som fluoxetin, fluvoxamin (også en CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 og CYP1A2 inhibitor), paroxetin, sertralin eller citalopram, kan medføre stærkt øgede plasma maprotilin koncentrationer, med tilsvarende bivirkninger. På grund af den lange halveringstid af fluoxetin og fluvoxamin kan denne effekt være forlænget. Dosisjustering kan derfor være nødvendig.

**(H2)-receptor antagonister**

Samtidig administration med histamin2 (H2)-receptor antagonisten cimetidin (der hæmmer flere P450-enzymer, inklusiv CYP2D6 og CYP3A4), kan øge plasmakoncentrationer af tricykliske antidepressiva, og dosis af Ludiomil bør evt. reduceres.

**Antimykotikum til oral anvendelse, terbinafin**

Samtidig anvendelse af det orale antimykotikum terbinafin (en potent CYP2D6-inhibitor) kan muligvis øge plasmakoncentrationen af maprotilin, og der kan opstå behov for at justere doseringen af Ludiomil.

**Andre interaktioner:**

Interaktioner kan forekomme med antiretrovirale lægemidler, antiprotozo-midler (f.eks. kinin), dihydroergotaminer, disulfiram og muskelrelaksantia (f.eks. baclofen). Forhøjet eksponering for maprotilin kan forekomme, når det administreres sammen med antiretrovirale lægemidler, da de vil kunne hæmme CYPD6. Tilsvarende bør kinin, som hæmmer CYP2D6, ikke gives på samme tid som maprotilin, da der er øget risko for arytmi. Disulfiram kan hæmme biotransformationen af maprotilin, og derfor bør maprotilin-niveauer monitoreres hos patienter, der tager dette i kombination med disulfiram. Maprotilin kan forstærke effekten af muskelrelaksantia. Der foreligger isolerede rapporter om serotoninsyndrom hos patienter som har fået dihydroergotamin samtidig med tricykliske antidepressiva (TCA).

Det foreligger også isolerede rapporter om agranulocytose hos patienter som har fået dihydroergotamin samtidig med maprotilin.

**Pædiatrisk population**

Der er ikke blevet udført kliniske interaktionsstudier for den pædiatriske befolkningsgruppe.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Ludiomil kan anvendes til gravide, når de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret og bør kun anvendes på tvingende indikation i 3. trimester.

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Isolerede tilfælde, der antyder en mulig association mellem Ludiomil og bivirkninger for det humane foster er blevet indberettet.

Ludiomil bør seponeres mindst 7 uger før forventet fødsel, forudsat at patientens kliniske tilstand tillader det, for at undgå mulige symptomer som dyspnø, letargi, irritabilitet, takykardi, hypotoni, krampeanfald, sitren og hypotermi hos den nyfødte.

Kvinder i den fødedygtige alder

Hos kvinder i den fødedygtige alder bør graviditetstest og prævention overvejes inden behandlingsstart med Ludiomil. Hvis kvinden planlægger graviditet eller er gravid, skal det overvejes at konsultere specialist med erfaring i antidepressiv behandling af gravide.

Amning

Ludiomil bør kun anvendes på tvingende indikation i ammeperioden, i så fald bør amningen ophøre.

Maprotilin udskilles i modermælken.

Efter oral administration af 150 mg daglig i 5 dage, oversteg koncentrationen i brystmælk koncentrationen i blodet med en faktor 1,3 til 1,5.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om fertilitet efter eksponering af Ludiomil (se pkt. 5.3)

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ludiomil kan på grund af bivirkninger som sløret syn, svimmelhed, somnolens og andre CNS symptomer påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad. I sådanne fald bør patienten ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter. Patienter bør også advares om, at indtagelse af alkohol eller andre lægemidler kan forstærke disse virkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er som regel milde og forbigående, og aftager ved fortsat behandling eller ved reduktion i dosis. De korrelerer ikke altid med plasmakoncentrationer af lægemidlet eller med dosis. Det er ofte svært at skelne mellem bestemte bivirkninger og depressionssymptomer som træthed, søvnforstyrrelser, agitation, angst, obstipation og mundtørhed.

Hvis der opstår svære neurologiske eller psykiatriske reaktioner, bør Ludiomil straks seponeres.

Bivirkningerne er anført i henhold til deres hyppighed, begyndende med de mest almindelige bivirkninger. Følgende hyppighedskategorier anvendes her:

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100, <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000, <1/100); sjælden (≥1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |
| --- |
| Blod og lymfesystem  |
| Meget sjælden | Leukopeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni |
| Det endokrine system |
| Meget sjælden | Uhensigtsmæssig ADH-sekretion syndrom SIADH |
| **Metabolisme og ernæring**  |
| AlmindeligMeget sjælden | Øget appetit, vægtstigning Hyponatriæmi  |
| Psykiske forstyrrelser |
| AlmindeligSjældenMeget sjældenIkke kendt  | Rastløshed, angst, agitation, mani, hypomani, forstyrrelser i libido, aggression, søvnforstyrrelser, søvnløshed, mareridt, depression Delirium, konfusion, hallucinationer (særligt i geriatriske patienter), nervøsitet Aktivering af psykotiske symptomer, personlighedsforstyrrelserSelvmordstanker\*  |
| Nervesystemet  |
| Meget almindeligAlmindelig Sjælden Meget sjælden | Somnolens, svimmelhed, hovedpine, mild tremor, myoklonusSedation, hukommelsessvækkelse, koncentrationsbesvær, paræstesier, dysartriDyskinesi, koordinationsbesvær, smagsforstyrrelse, krampeanfald, akatisi, ataksi Synkope, balanceforstyrrelser, unormal elektroencefalografi |
| **Øjne** |
| Almindelig | Sløret syn, forhøjet intraokulært tryk |
| Øre og labyrint  |
| Meget sjælden | Tinnitus |
| Hjerte |
| AlmindeligSjældenMeget sjælden | Sinustakykardi, palpitationer, EKG-ændringer (f.eks. ST- og T-ændringer)ArytmierLedningsforstyrrelser (f.eks. øget QRS-kompleks, grenblok, PQ-ændringer), ventrikulær takykardi, ventrikelflimren, torsade de pointes, forlænget QT-interval ved elektrokardiogram |
| Vaskulære sygdomme  |
| AlmindeligSjælden | Hedeture, ortostatisk hypotensionForhøjet blodtryk |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |
| Meget sjælden | Allergisk alveolit med eller uden eosinofili, interstitielle lungesygdomme (f.eks. subakut interstitiel pneumonitis), bronkospasmer, nasal kongestion |
| Mave-tarm-kanalen |
| Meget almindeligAlmindeligIkke almindeligMeget sjælden | MundtørhedKvalme, opkastning, abdominale forstyrrelser, obstipationDiaréStomatitis, dental karies |
| Lever og galdeveje  |
| Ikke almindeligSjældenMeget sjælden | Forhøjede leverenzymniveauer Unormale leverfunktionstest Hepatitis med eller uden icterus |
| Hud og subkutane væv  |
| AlmindeligSjældenMeget sjælden | Allergiske hudreaktioner, eksantem, urticaria, fotosensitivitet, hyperhidrosePurpura, pruritus, vaskulit, alopecia, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |
| Almindelig | Muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje  |
| AlmindeligMeget sjælden | VandladningsforstyrrelserUrinretention |
| Det reproduktive system og mammae  |
| AlmindeligMeget sjældenIkke kendt | Erektil dysfunktionForstørrede brystkirtler, galaktorréSeksuelle forstyrrelser |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  |
| Meget almindeligAlmindeligMeget sjælden | TræthedFeber (pyreksi)Ødemer (lokale eller generaliserede) |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |
| Meget sjælden | Faldtendens |

\*Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under behandling med maprotilin eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Ældre personer

Ældre personer er særligt følsomme over for antikolinerge, neurologiske, psykiatriske eller kardiovaskulære bivirkninger. Deres evne til at metabolisere og eliminere lægemidler kan være reduceret, hvilket fører til risiko for øgede plasmakoncentrationer ved terapeutiske doser (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

# Seponeringssymptomer

Følgende symptomer kan opstå efter pludselig seponering eller reduktion i dosis: kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diaré, søvnløshed, hovedpine, nervøsitet, angst og forværring af underliggende depression eller depressiv stemning (se pkt. 4.4).

Brud

Epidemiologiske undersøgelser, hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og derover, viser en øget risiko for knoglebrud hos patienter, der fik SSRI-præparater (selektive serotonin reuptake inhibitorer) og tricykliske antidepressiva. Mekanismen, der forårsager denne risiko, er ukendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering af Ludiomil ligner dem, der er indberettet for tricykliske antidepressiva.

De primære komplikationer er kardielle abnormiteter og neurologiske forstyrrelser. Utilsigtet indtagelse af hvilken som helst mængde, bør hos børn betragtes som alvorlig og potentiel fatal.

Symptomer opstår generelt inden for 4 timer efter indtagelsen og når maksimal sværhedsgrad efter 24 timer. På grund af forsinket absorption (antikolinerg effekt), lang halveringstid og enterohepatisk cirkulering af lægemidlet, kan patienten være i risiko i op til 4-6 dage.

##### Symptomer

*Centralnervesystemet*

Søvnighed, stupor, koma, ataksi, rastløshed, agitation, øgede reflekser, muskelstivhed og chorealignende bevægelser, og kramper.

*Det kardiovaskulære system*

Hypotension, takykardi, arytmier, overledningsforstyrrelser, chok, hjertesvigt; ventrikulær takykardi, ventrikelflimren, torsade de pointes og hjertestop, hvoraf nogle tilfælde har været fatale.

*Andre*

Respiratorisk depression, cyanose, opkastning, feber, mydriasis, svedtendens; oliguri og anuri kan også forekomme.

Behandling

Der er ingen specifik antidot, og behandlingen er grundliggende symptomatisk og understøttende.

Ved enhver mistanke om overdosering af Ludiomil, specielt hos børn, bør patienten hospitaliseres og holdes under opsyn i mindst 72 timer.

Ventrikeltømning eller opkastning bør induceres så hurtigt som muligt, hvis patienten er vågen. Hvis patienten ikke er vågen, sikres sufficient luftindtag ved endotrakeal intubation før påbegyndelse af ventrikeltømning; der skal ikke induceres opkastning. Disse tiltag anbefales i op til 12 timer eller længere efter overdoseringen, da lægemidlets antikolinerge effekt kan forsinke ventrikeltømningen. Administration af aktivt kul kan hjælpe med at reducere lægemiddelabsorptionen.

Symptombehandling er baseret på moderne metoder for intensiv pleje, med vedvarende monitorering af kardiel funktion, blodgasser og elektrolytter, og om nødvendigt med akutte tiltag som antikonvulsiv behandling, kunstig respiration og genoplivning. Da det er rapporteret, at physostigmin kan forårsage svær bradykardi, asystoli og kramper, anbefales dette ikke i tilfælde af overdosering med Ludiomil. Hæmodialyse eller peritoneal dialyse er ineffektiv på grund af den lange halveringstid og stort fordelingsvolumen af maprotilin.

Alkalinisering med natriumbicarbonat bør overvejes. Koncentrationsmålning af maprotilin i blod eller plasma anbefales.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 N 06 AA 21 – Antidepressiva, non-selektive monoamin genoptagshæmmere

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Maprotilin er et tetracyklisk antidepressivum, en ikke-selektiv monoamin re-uptake hæmmer, som har en række basale terapeutiske egenskaber til fælles med tricykliske antidepressiva. Det løfter stemningslejet og lindrer angst, agitation og psykomotorisk retardering. Maprotilin kan have en fordelagtig indflydelse på somatiske symptomer.

 Virkningsmekanisme

 Maprotilin afviger strukturelt og farmakologisk fra tricykliske antidepressiva. Det har en potent og selektiv inhibitorisk effekt på noradrenalin re-uptake i de presynaptiske neuroner i hjernebarken i det centrale nervesystem, men udviser næsten ingen inhibitorisk effekt på serotonin re-uptake. Maprotilin udviser svag til moderat affinitet for centrale alfa1-adrenoceptorer, udpræget inhibitorisk aktivitet på histamin H1 receptorer og en moderat antikolinerg effekt.

 Ændring af den funktionelle følsomhed i det neuroendokrine system (væksthormon, melatonin og det endorfinerge system) og/eller neurotransmittere (noradrenalin, serotonin og GABA) under længerevarende behandling betragtes også som en del af virkningsmekanismen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Efter administration af en enkelt filmovertrukket tablet bliver maprotilinhydrochlorid langsomt men fuldstændigt absorberet. Den gennemsnitlige biotilgængelighed er 66-70 %. Indenfor 8 timer af en enkelt oral dosis på 50 mg, opnås maksimum blodkoncentrationer på 48 til 150 nmol/l (13 til 47 ng/ml).

 Efter gentagen oral eller intravenøs administration af 150 mg Ludiomil dagligt, opnås steady state blodkoncentrationer på 320 til 1270 nmol/l (100 til 400 ng/ml) i behandlingens anden uge, uanset om det er givet i en enkelt dosis eller i tre opdelte doser. Steady state niveauet af maprotilin er lineært proportionelt med dosis, på trods at koncentrationerne varierer en del individuelt. Peak-plasmakoncentrationer opnås efter 8-24 timer.

 Fordeling

 Fordelingskoefficienten for maprotilin mellem blod og plasma er 1,7. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 23-27 l/kg. Maprotilins proteinbindingsgrad er 88-90 %, uafhængigt af patientens alder eller sygdom. Koncentrationen i cerebrospinalvæsken er 2 til 13 % af serumkoncentrationen.

 Biotransformation

 Maprotilin bliver primært elimineret ved metabolisering; kun 2 til 4 % af dosis udskilles uomdannet i urinen. Den væsentligste metaboliseringsrute er dannelsen af metabolitten desmethylmaprotilin. Den primære elimination af maprotilin og desmethylmaprotilin foregår ved hydroxylering og yderligere konjugation af metaboliterne og urinekskretion. De hydroxylerede metaboliter, som f.eks. de isomere phenoler, 2- og 3‑hydroxymaprotilin og 2,3‑dihydrodiol, repræsenter kun 4 til 8 % af dosis udskilt via human urin. Størstedelen af de eliminerede produkter er glucoronidkonjugater af hovedmetabolitterne (75 %). Demethyleringen af maprotilin er primært katalyseret af CYP2D6, med nogen hjælp fra CYP1A2.

Elimination

 Maprotilin elimineres fra blodet med en gennemsnitlig halveringstid på 43-45 timer. Den gennemsnitlige systemiske udskillelse ligger mellem 510 og 570 ml/min.

 Indenfor 21 dage er omkring 2/3 af en enkeltdosis udskilt via urinen, hovedsageligt som frie og konjugerede metaboliter, og omkring 1/3 via fæces.

Linearitet/non-linearitet

Selv om koncentrationer kan variere betydeligt fra person til person, er stabile maprotilinniveauer direkte proportionale med dosen.

 Ældre personer

 Hos ældre personer (>60 år) er steady state koncentrationen højere end hos yngre mennesker ved samme dosis; den tilsyneladende halveringstid er længere, og den daglige dosis bør halveres (se pkt. 4.2 ”Dosering og indgivelsesmåde” og pkt. 4.8 ”Bivirkninger”).

 Nedsat nyrefunktion

 Ved nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance på 24 til 37 mL/min) er halveringstiden og den renale ekskretion knap nok påvirket, forudsat at leverfunktionen stadig er normal. Renal ekskretion af metaboliter er nedsat, men dette bliver kompenseret ved forøget ekskretion via galden.

Nedsat leverfunktion

Eftersom lægemidlet primært elimineres ved metabolisering, forventes der en væsentlig indvirkning på lægemidlets clearance hos patienter med leverinsufficiens. Maprotilin er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Etnicitet og rase

Betydningen af etnicitet og race for farmakokinetikken af maprotilin er ikke blevet grundigt undersøgt. Maprotilin metaboliseres af CYP2D6, hvis aktivitet er genetisk bestemt (se afsnittet nedenfor).

Langsomme eller ultrahurtige CYP2D6-omsættere

Hos personer med langsomt metaboliserende CYP2D6-fænotype (5-10% af den kaukasiske befolkning) forventes maprotilin-eksponeringen at være ~ 250% højere end hos personer med hurtigt metaboliserende fænotype, hvilket giver dem en stærkere og mere langvarig farmakologisk virkning.

På trods af manglen på rapporter om maprotilins og desmethylmaprotilins farmakokinetik hos personer med ultrahurtigt metabolisererende fænotype, menes det, at metabolismen af maprotilin og desmethylmaprotilin vil blive fremskyndet hos disse personer. Virkningen af Ludiomil kan sandsynligvis være reduceret hos disse personer, og dosisjustering kan være nødvendig.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Non-kliniske data for Ludiomil (maprotilin) viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdoser og gentagne doser, genotoksicitet, mutagenicitet, karcinogent potentiale, teratogenicitet og reproduktionstoksicitet. Maprotilin kan irritere huden voldsomt.

 I de non-kliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

 Bortset fra, at Ludiomil (maprotilin) virkede hudirriterende, blev der kun set bivirkninger i de kliniske studier efter høje doser. De blev tilskrevet lægemidlets farmakodynamiske egenskaber.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Silica kolloid vandfri, tricalciumphosphat, lactosemonohydrat, magnesium­stearat, stearinsyre, talcum, majsstivelse, hypromellose, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), polysorbat 80, titan­dioxid (E171).

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Blister.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. Indehaver AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Amdipharm Limited

 Temple Chambers

 3 Burlington Road

 Dublin 4

 Irland

**8. MarkedsføringstilladelseSnUMMER (NUMRE)**

 9031

**9. Dato for første markedsføringstilladelse**

 4. april 1975

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. maj 2021