

LUDIOMIL[®]

cloridrato de maprotilina

Formas farmacêuticas e apresentações

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

USO ADULTO

Composição

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: LUDIOMIL pertence ao grupo de medicamentos chamado antidepressivos tetracíclicos. É utilizado para tratar doenças de depressão e distúrbios do humor.

LUDIOMIL ajuda a aliviar os sintomas de depressão, tais como ansiedade, tristeza, perda de interesse, dificuldade em realizar tarefas diárias, nervosismo e sentimentos de fracasso ou culpa. Melhora também sintomas físicos causados pela depressão, tais como falta de energia, fadiga, sono leve, tontura, dor de cabeça, indigestão e dor.

Cuidados de armazenamento: Os comprimidos devem ser mantidos a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez, na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

LUDIOMIL não deve ser usado durante a gravidez a não ser que seja especificamente prescrito pelo seu médico. Informe o seu médico imediatamente, se você engravidar durante o tratamento com LUDIOMIL.

A maprotilina, a substância ativa de LUDIOMIL, passa para o leite materno. Você não deve amamentar durante o tratamento com LUDIOMIL.

Cuidados de administração: Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Siga cuidadosamente as orientações passadas pelo seu médico, mesmo que elas sejam diferentes das informações gerais descritas nesta bula.

Dosagem: Seu médico irá decidir a dose mais adequada, dependendo da sua idade e da gravidade de seus sintomas. A dose diária será normalmente entre 75 e 150 mg. Não tome mais LUDIOMIL do que foi instruído pelo seu médico, e não tome com mais frequência ou por mais tempo do que foi prescrito pelo seu médico.

Quando e como tomar: Os comprimidos revestidos de LUDIOMIL devem ser ingeridos com quantidade de líquido suficiente. Sempre tome LUDIOMIL exatamente como foi instruído pelo seu médico. Se você tiver dúvidas, pergunte ao seu médico. Se você tiver a impressão de que o efeito de LUDIOMIL está muito forte ou muito fraco, converse com o seu médico sobre isso.

Duração do tratamento: Os pacientes geralmente precisam tomar LUDIOMIL por algumas semanas antes deles começarem a sentir uma melhora. Não pare de tomar o medicamento sem antes consultar o seu médico. Seu médico pode querer reduzir a dose gradualmente antes de interromper o tratamento. Isso serve para prevenir uma possível piora das suas condições e reduzir o risco de ocorrência dos sintomas da descontinuação do tratamento, tais como dor de cabeça, náusea, vômito, dores abdominais, diarreia, insônia, nervosismo e ansiedade.

Se você se esquecer de tomar uma dose de LUDIOMIL: tome a dose esquecida assim que se lembrar. E depois volte ao esquema habitual. Caso o horário da próxima dose esteja muito próximo, não tome a dose esquecida, e tome a próxima dose do esquema habitual. Não tome o dobro da dose para compensar a dose esquecida. Se você tiver dúvidas sobre isso, pergunte ao seu médico.

Se você tomar uma grande quantidade de LUDIOMIL acidentalmente, ou se alguém tomar a sua medicação por engano ou por acidente, procure orientação médica imediatamente. E leve a caixa do medicamento junto.

Nestas situações, os seguintes efeitos adversos geralmente aparecem dentro de algumas horas: sonolência, inconsciência, convulsões, baixa pressão arterial (hipotensão), batimentos cardíacos acelerados, retardados ou irregulares, inquietação, agitação, perda da coordenação muscular e rigidez muscular, respiração curta, vômito, febre, choque, insuficiência cardíaca, coloração azulada principalmente da pele, dilatação da pupila, transpiração, pouca ou nenhuma urina.

Interrupção do tratamento: O tratamento com LUDIOMIL não deve ser interrompido sem o conhecimento do médico.

Reações adversas: Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Alguns pacientes podem ter efeitos indesejáveis durante o tratamento com LUDIOMIL. Estes efeitos são geralmente leves a moderados e temporários.

Alguns efeitos podem ser sérios:

- Excitação exagerada (mania, hipomania); piora da depressão; sintomas psicóticos.
- Convulsões.
- Batimento cardíaco rápido; ritmo cardíaco anormal (rápido, lento, irregular); perda parcial ou completa da consciência (síncope).
- Inflamação do fígado (hepatite) com ou sem o amarelamento da pele e branqueamento dos olhos (icterícia).
- Reações alérgicas da pele, tais como sangramento ou hematoma sob a pele; reação grave na pele caracterizada por manchas vermelhas, formação de bolhas ou outras reações espalhadas pela pele.

Se você experimentar quaisquer sintomas descritos acima, procure o seu médico imediatamente, pois o seu tratamento poderá ser alterado.

Efeitos adversos muito comuns (frequência: 10 ou mais a cada 100 pacientes)

- Sonolência; tontura; dor de cabeça.
- Tremores; contração muscular anormal.
- Boca seca.
- Cansaço.

Efeitos adversos comuns (frequência: menos que 10 a cada 100 pacientes)

- Aumento de apetite.
- Incapacidade de sentar ereto; agitação; ansiedade; distúrbios do sono; distúrbios de atenção; distúrbios da libido.
- Sedação; distúrbios de memória; distúrbios da fala; sensação de entorpecimento ou formigamento.
- Problemas nos olhos.
- Náusea, vômito, desconforto abdominal, constipação.
- Aumento da sensibilidade da pele ao sol; aumento de transpiração.
- Dificuldade de urinar.
- Problemas de ereção.
- Aumento de peso.
- Fraqueza muscular.
- Tontura ao levantar; rubores.

Efeitos adversos raros (frequência: menos de 1 a cada 1.000 pacientes)

- Confusão; estado repentino de confusão grave; ver ou sentir coisas ou ouvir sons que não existem; nervosismo.
- Falta de coordenação e instabilidade.

Efeitos adversos muito raros (frequência: menos que 1 a cada 10.000 pacientes)

- Sentir que está fora do seu corpo (despersonalização).
- Movimentos e coordenação anormais.
- Prejuízo do paladar.
- Zumbido (“tinnitus”).
- Dificuldade em respirar; tosse; congestão nasal.
- Manchas roxas.
- Diarréia.
- Inflamação da mucosa da boca.
- Coceira.
- Inchaço do peito; secreção anormal do leite materno.
- Inchaço dos tecidos resultante do acúmulo excessivo de água (edema).

- Desmaio.
- Cáries dentais.

Seu médico pode também notar pressão alta ou aumento das enzimas do fígado (raro). Além disso, seu médico pode notar anormalidades no seu sangue (muito raro).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Alguns medicamentos podem interagir com LUDIOMIL. Eles incluem:

- Outros antidepressivos conhecidos como inibidores da MAO e ISRSs (ex: moclobemida, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram).
- Medicamentos utilizados no controle da pressão sanguínea ou função cardíaca (ex: guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina, alfa-metildopa, quinidina, propafenona, propranolol).
- Medicamentos usados no tratamento de diabetes (ex: sulfoniluréias orais ou insulina).
- Medicamentos usados na prevenção da psicose (antipsicóticos, tais como tioridazina).
- Medicamentos usados na prevenção da coagulação sanguínea (anticoagulantes, tais como cumarina, varfarina).
- Medicamentos que agem no sistema nervoso (ex: atropina, adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina).
- Medicamentos usados no tratamento da doença de Parkinson (ex: biperidona).
- Antiepilépticos (ex: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).
- Sedativos (ex. benzodiazepinas, barbitúricos).
- Medicamentos usados no tratamento do distúrbio de déficit de atenção / hiperatividade, tais como metilfenidato.
- Medicamentos usados no tratamento da asma ou alergias (anti-histamínicos).
- Medicamentos usados no tratamento da úlcera / azia, tais como cimetidina.
- Preparações de hormônios da tireóide.

Certifique-se de que seu médico foi informado sobre estes ou qualquer outro medicamento que esteja tomando. Uma vez que vários medicamentos interagem com LUDIOMIL, pode ser necessário o ajuste de dose ou a interrupção de um dos medicamentos. Informe o seu médico se você ingere bebida alcoólica regularmente.

Contra-indicações e precauções:

Não tome LUDIOMIL:

- Se você for alérgico (hipersensível) a maprotilina ou a qualquer outro componente de LUDIOMIL listados no início desta bula.
- Se você já teve reação alérgica a algum medicamento utilizado no tratamento da depressão (antidepressivos tricíclicos).
- Se você sofre ataques epiléticos.

- Se você tem doença séria do coração ou se você teve recentemente um ataque cardíaco.
- Se você tem problemas sérios no fígado ou rim.
- Se você tem pressão ocular alta (glaucoma de ângulo estreito).
- Se você tem dificuldade de urinar (retenção urinária).
- Se você já estiver tomando um antidepressivo do tipo conhecido como inibidor da monoamino oxidase (inibidor da MAO).
- Se você tiver ingerido grande quantidade de bebida alcoólica ou substâncias que influenciam sua condição mental (ex: agentes hipnóticos ou psicotrópicos).

Tenha cuidado especial com LUDIOMIL:

- Se você estiver pensando em suicídio.
- Se você estiver tomando medicamento para tratar batimentos cardíacos irregulares (ex: quinidina).
- Se você tem alguma doença cardíaca ou se você já teve no passado.
- Se você tem doença cardiovascular.
- Se você sofre de um distúrbio chamado esquizofrenia ou de um distúrbio do humor chamado mania.
- Se você sofre de constipação freqüente e grave.
- Se você tem tireóide hiperativa ou se estiver tomando preparações de hormônios da tireóide.
- Se você usa lentes de contato.
- Se você já teve aumento da pressão ocular (glaucoma).
- Se você já teve dificuldade em urinar (retenção urinária).
- Se você tem intolerância a alguns açúcares (ex: lactose).

Se algum destes itens acima se aplicar a você, informe ao seu médico antes de tomar LUDIOMIL.

Se durante o tratamento você tiver constipação, informe o seu médico.

Durante o tratamento, informe o seu médico se você sentir febre e/ou dor de garganta, particularmente durante os primeiros meses de tratamento.

Se você sentir em algum momento que não vale mais a pena viver, você deve procurar um médico imediatamente.

É importante que o seu médico verifique o seu progresso regularmente para permitir o ajuste de doses e contribuir para a redução de efeitos indesejáveis. Seu médico pode requerer exames de sangue para acompanhar o funcionamento do seu fígado ou rins, antes do início e durante o tratamento.

LUDIOMIL pode causar a sensação de boca seca, a qual pode aumentar o risco de deterioração dos dentes. Portanto, durante o tratamento de longa duração, você deve ir ao dentista regularmente.

Antes de se submeter a uma cirurgia ou tratamento dentário, informe o médico ou dentista que você está tomando LUDIOMIL.

LUDIOMIL pode tornar a sua pele mais sensível à luz do sol. Mesmo uma pequena exposição ao sol pode causar erupção cutânea, coceira, vermelhidão e/ou descoloração. Evite a exposição direta do sol e use roupas que cubram bem o corpo e óculos de sol.

LUDIOMIL pode causar batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares. Durante o tratamento, seu médico pode medir sua pressão sanguínea e função cardíaca.

LUDIOMIL pode causar hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue) quando usado em combinação com medicamento antidiabético. Portanto, se você for diabético, deve monitorar atentamente o nível de glicose no sangue.

Informação para familiares e cuidadores:

Você deve monitorar se o seu paciente em depressão demonstra sinais de mudanças de comportamento tais como excitação exagerada, agitação, agressão, distúrbios do sono, distúrbios de atenção, ansiedade, inquietação, vendo coisas ou ouvindo sons que não existem, mantendo crenças falsas e fixas, piora da depressão ou pensamento no suicídio. Você deve reportar qualquer um desses sintomas ao médico do paciente, especialmente se eles forem graves, com início repentino ou se forem sintomas novos (não ocorridos antes). Você deve avaliar a emergência de tais sintomas baseado no dia-a-dia, especialmente durante o início do tratamento com antidepressivos e quando a dose é aumentada ou diminuída, uma vez que essas alterações podem ser abruptas.

Sintomas como esses podem estar associados a um aumento do risco de pensamento no suicídio ou comportamento suicida e indicam a necessidade de monitoramento próximo do paciente e possivelmente, alterações na medicação.

Pacientes idosos (com 60 anos de idade ou mais)

Pacientes idosos requerem doses mais baixas do que outros pacientes adultos. Os efeitos adversos são mais prováveis de ocorrer em pacientes idosos. Seu médico irá informá-lo sobre qualquer recomendação especial que for necessária e também se houver a necessidade de dosagem cuidadosa ou uma observação mais atenciosa.

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

O uso de LUDIOMIL em crianças e adolescentes não é recomendado.

Dirigir veículos ou operar máquinas

LUDIOMIL pode deixar o paciente sonolento ou menos alerta. Se isso ocorrer com você, não dirija, não opere máquinas e não faça qualquer outra atividade que requeira atenção integral.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: 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 α_1 centrais, acentuada atividade inibitória com os receptores H_1 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, o cloridrato de maprotilina é lenta, porém completamente absorvido. 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 cerebrospinal são de 2 a 13% das concentrações séricas.

Biotransformação: 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 farmacologicamente ativo, 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-hidroxiaprotilina 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 pelo 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.

Características em pacientes: 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”). Na insuficiência renal (depuração de creatinina entre 24 a 37 mL/min), desde que a função hepática ainda esteja normal, a meia-vida de eliminação e excreção renal da maprotilina é pouco afetada. A eliminação dos metabólitos pela urina é reduzida, mas isso é compensado pela maior eliminação via bile.

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 (ICD-10) são classificações padrões de distúrbios mentais utilizadas por profissionais da saúde mental e descreve os distúrbios mencionados acima, como: tratamento de episódios depressivos, distúrbio depressivo recorrente ou outras depressões.

Contra-indicações

Hipersensibilidade 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 ou distúrbios da condução cardíaca.

Insuficiência hepática ou renal grave.

Glaucoma de ângulo fechado ou 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”).

Precauções e advertências

Antiarrítmicos

Antiarrítmicos que são potentes inibidores de CYP2D6, tais como quinidina e propafenona, não devem ser administrados em combinação com LUDIOMIL. Os efeitos anticolinérgicos de quinidina podem causar sinergismo relacionada 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 e adolescentes 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 – “Precauções e advertências”).

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 co-medicação 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 medições regulares da pressão arterial.

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 hipomaniacos 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 descontinuí-la e administrar um agente antipsicótico. A co-medicação 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”). A combinação com tioridazina inibidor do CYP2D6 pode causar arritmia cardíaca grave. Portanto, o ajuste de dose pode ser necessário.

Os antidepressivos tricíclicos podem causar, especialmente à noite, psicoses (delírios) em pacientes predispostos e em idosos. Após a suspensão do fármaco, o quadro regride em alguns dias, sem tratamento.

Hipoglicemia

A possibilidade de hipoglicemia deve ser considerada em pacientes recebendo LUDIOMIL concomitantemente com sulfonilurêias orais 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 sangüíneas e a monitorização de sintomas, tais como febre e faringoamigdalites, especialmente nos primeiros meses de tratamento. Isso também se recomenda 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 intra-ocular elevada, constipação crônica grave, ou com história de retenção urinária, especialmente na presença de hipertrofia prostática.

Os antidepressivos tricíclicos podem causar ileo 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 tireoideano (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 mucóides, causados por propriedades anticolinérgicas dos anti-depressivos 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 medicação deve ser afilada, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (veja “Reações adversas”).

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.

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.

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 dispnéia, letargia, irritabilidade, taquicardia, hipotonia, convulsões, tremor e hipotermia.

Lactação

A maprotilina passa para o leite materno. Após a administração diária de 150 mg por 5 dias, as concentrações no leite materno excederam às 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.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Pacientes em tratamento com LUDIOMIL devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada, tontura, sonolência e outros sintomas do SNC (veja “Reações adversas”); nesses casos, eles não devem dirigir, operar máquinas ou se envolver em qualquer atividade potencialmente perigosa. Os pacientes devem também ser alertados de que o consumo de álcool ou de outras drogas pode potencializar esses efeitos (veja “Interações medicamentosas”).

Interações medicamentosas

A administração concomitante de inibidores do CYP2D6 pode levar a um aumento na concentração de maprotilina, em até 3 a 5 vezes em pacientes com um fenotipo metabolizador extensivo de debrisoquina, convertendo-os para um fenotipo metabolizador restrito (veja “Farmacocinética”).

Inibidores da MAO: Inibidores da monoamino oxidase (MAO) que são potentes inibidores do CYP2D6 *in vivo*, tais como moclobemida, são contra-indicados na co-administração com LUDIOMIL (veja “Contra-indicações”). 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.

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 antidiabéticos: A co-medicação com sulfoniluréias orais e insulina pode potencializar o efeito hipoglicêmico de agentes antidiabéticos. Os pacientes diabéticos devem monitorizar sua glicose sanguínea quando do início ou descontinuação do tratamento com LUDIOMIL.

Antipsicóticos: A co-medicação com estas drogas (ex. fenotiazinas, risperidona) pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de maprotilina, em redução no limiar de convulsão e em convulsões (veja “Precauções e advertências”). A combinação com inibidor da CYP2D6 (ex. tioridazina) pode produzir arritmias cardíacas graves. Portanto, o ajuste de dose pode ser necessário.

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 por CYP2D9), mas a

monitorização cuidadosa da protrombina plasmática é recomendada para esta classe de substâncias.

Agentes anticolinérgicos: LUDIOMIL pode potencializar os efeitos desses fármacos (ex.: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, atropina, biperideno, anti-histamínicos) na pupila, no sistema nervoso central, no intestino e na bexiga.

Agentes anti-hipertensivos: A administração concomitante de beta-bloqueadores que são inibidores da 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 dos agentes antiadrenérgicos, tais como guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Os pacientes que necessitam de co-medicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores ou betabloqueadores, que não sofram acentuada biotransformação). A descontinuação brusca de LUDIOMIL pode também resultar em hipotensão grave.

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.

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.

Benzodiazepínicos: A co-medicação com os benzodiazepínicos pode causar aumento na sedação.

Metilfenidato: O metilfenidato pode aumentar a concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos e, portanto, intensificar os seus efeitos. Portanto, o ajuste de dose pode ser necessário.

ISRSs: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) que são inibidores do CYP2D6, tais como fluoxetina, fluvoxamina (também inibidor de CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 e CYP1A2), paroxetina, sertralina ou citalopram, pode resultar em aumento acentuado da concentração plasmática de maprotilina, com os efeitos adversos correspondentes. Pela meia-vida longa da fluoxetina e da fluvoxamina, esse efeito pode ser prolongado. Portanto, o ajuste de dose pode ser necessário.

Antagonistas do receptor H₂: Embora não relatado com relação a LUDIOMIL, a co-administração 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.

Efeitos dos indutores do citocromo P450 sobre o metabolismo de maprotilina: A maprotilina que é primariamente metabolizada pelo CYP2D6 e para algumas extensões pelo CYP1A2, CYP2D6, não tem sido considerada como induzível. Porém, a administração concomitante de substâncias conhecidas como indutoras de CYP1A2 pode aumentar a formação de desmetilmaprotilina. Não se espera que o efeito farmacodinâmico total seja reduzido, pois este metabólito é ativo. No entanto, a indução de enzimas a ser identificada ainda na desativação de maprotilina e desmetilmaprotilina (ex: enzimas P450, fase II), pode acelerar o *clearance* de componentes ativos 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).

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 ex: 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.

Tabela 1

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

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

<i>Comum:</i>	<i>Aumento do apetite</i>
Distúrbios psiquiátricos <i>Comum:</i>	<i>Inquietação, ansiedade, agitação, mania, hipomania, distúrbio da libido, agressão, distúrbio do sono, insônia, pesadelo, depressão.</i>
<i>Raro:</i>	<i>Delírio, confusão, alucinação (particularmente em pacientes geriátricos), nervosismo.</i>
<i>Muito raro:</i>	<i>Ativação dos sintomas psicóticos, despersonalização.</i>
Distúrbios do sistema nervoso <i>Muito comum:</i>	<i>Sonolência, tontura, dor de cabeça, tremor, mioclonia.</i>
<i>Comum:</i>	<i>Sedação, memória prejudicada, distúrbios da atenção, parestesia, disartria.</i>
<i>Raro:</i>	<i>Convulsão, acatisia, ataxia.</i>
<i>Muito raro:</i>	<i>Discinesia, coordenação anormal, síncope, disgeusia.</i>
Distúrbios dos olhos <i>Comum:</i>	<i>Visão borrada, distúrbio da acomodação visual.</i>
Distúrbios do aparelho auditivo <i>Muito raro</i>	<i>“Tinnitus”</i>
Distúrbios cardíacos <i>Comum:</i>	<i>Taquicardia sinusal, palpitações.</i>
<i>Raro:</i>	<i>Arritmia.</i>
<i>Muito raro:</i>	<i>Distúrbio de condução (ex: ampliação do complexo QRS, bloqueio do feixe atrioventricular, alterações PQ), prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, “torsade de pointes”.</i>
Distúrbios vasculares <i>Comum:</i>	<i>Rubores, hipotensão ortostática.</i>
<i>Muito raro:</i>	<i>Púrpura</i>
Distúrbios respiratórios mediastínicos e torácicos <i>Muito raro:</i>	<i>Alveolite alérgica (com ou sem eosinofilia), broncoespasmo, congestão nasal.</i>
Distúrbios gastrintestinais <i>Muito comum:</i>	<i>Boca seca</i>
<i>Comum:</i>	<i>Náusea, vômito, distúrbios abdominais, constipação.</i>
<i>Raro:</i>	<i>Diarréia</i>
<i>Muito raro:</i>	<i>Estomatite</i>

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 Stevens-Johnson, 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, galactorréia.
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, cefaléia, nervosismo, ansiedade e piora da depressão subjacente ou recorrência do humor depressivo (veja "Precauções e advertências").

Posologia

Durante o tratamento com LUDIOMIL, o paciente deve ser mantido sob supervisão médica.

A dose recomendada é de 75 a 150 mg por dia. Dependendo da gravidade dos sintomas, resposta e tolerância do paciente, a dose diária inicial pode ser 25 mg (1 a 3 vezes ao dia) ou 75 mg (1 vez ao dia), e gradualmente aumentada para a dose efetiva. Doses diárias acima de 150 mg não são recomendadas.

O esquema de dosagem deve ser determinado individualmente e adaptado às condições e à resposta 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.

Os comprimidos de LUDIOMIL devem ser ingeridos inteiros com líquido suficiente.

Pacientes idosos (com mais de 60 anos de idade): 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 tolerância e da resposta (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.

Descontinuação do tratamento: A retirada repentina ou a redução repentina da dose deve ser evitada por causa das possíveis reações adversas (veja “Precauções e advertências” e “Reações adversas”).

Superdose

Os sinais e sintomas de superdose com LUDIOMIL são similares aos relatados com antidepressivos tricíclicos. 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 coreoatetóides, 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, midríase, 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.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Reg. MS - 1.0068.0087

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira
CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado e distribuído por Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP
CNPJ 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça



DOU 21.03.05 + BPI 22.07.05