

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ludiomil 75 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 75 mg Maprotilin-Hydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 37 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Rostrote bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe und der Prägung „F/S“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Depressive Erkrankungen bei Erwachsenen (ab 18 Jahren)

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Während der Behandlung mit Ludiomil sind die Patienten ärztlich zu überwachen.

Die einleitende Behandlung ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Behandlung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.

Das Dosierungsschema ist individuell zu bestimmen und dem Krankheitszustand und der Reaktion des Patienten anzupassen, beispielsweise indem man die Abenddosis erhöht und die tagsüber zu verabreichenden Dosen herabsetzt oder indem man nur eine Dosis pro Tag gibt. Haben sich die Symptome weitgehend zurückgebildet, kann man versuchen, die Dosis zu verringern. Verstärken sich die Symptome wieder, ist die Dosis unverzüglich auf das ursprüngliche Niveau zu erhöhen.

Es ist anzustreben, den therapeutischen Effekt mit möglichst niedrigen Dosen zu erreichen. Dies gilt insbesondere für Patienten im Wachstumsalter oder ältere depressive Patienten mit einem instabilen vegetativen Nervensystem. Diese beiden Patientengruppen zeigen nämlich in der Regel eine stärkere Reaktion als Patienten mittleren Alters.

Während die beruhigende Wirkung meist unmittelbar in den ersten Tagen einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel nach 1-3 Wochen zu erwarten.

Die Tagesdosis von 150 mg darf nicht überschritten werden.

Die empfohlene Dosis beträgt:

25 mg ein- bis dreimal täglich oder 25-75 mg einmal am Tag, je nach Schwere der Symptome und der Reaktion des Patienten. Im Bedarfsfall kann die Tagesdosis allmählich auf maximal 150 mg gesteigert

werden, entweder verteilt auf mehrere Dosen oder als Einzeldosis verabreicht, je nach Verträglichkeit und therapeutischer Reaktion.

Ältere Patienten:

Ältere Patienten benötigen oft eine deutlich geringere Dosis und zeigen schon häufig bei der Hälfte der Tagesdosis einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt. Die Anfangsdosierung beträgt einmal täglich 25 mg. Im Bedarfsfall sollte die Tagesdosis in kleinen Schritten allmählich erhöht werden auf bis zu dreimal täglich 25 mg oder einmal täglich 75 mg, je nach Verträglichkeit und therapeutischer Reaktion.

Es stehen auch Ludiomil Filmdoublets zu 25 mg und 50 mg zur Verfügung.

Beeinträchtigte Leberfunktion:

Ludiomil sollte bei Patienten mit geringer bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden; bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion darf es jedoch nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Beeinträchtigte Nierenfunktion:

Ludiomil sollte bei Patienten mit geringer bis mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden; bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion darf es jedoch nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren):

Da Sicherheit und Wirksamkeit von Ludiomil bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht ausreichend untersucht sind, wird eine Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Beendigung der Behandlung:

Ein abruptes Absetzen des Medikaments oder eine abrupte Dosisreduktion sollten vermieden werden, da es zu unerwünschten Wirkungen kommen kann. Wenn die Entscheidung getroffen wurde die Behandlung abzusetzen, sollte allmählich abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzsymptome

Nach abrupter Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion können gelegentlich folgende Symptome auftreten, die jedoch nicht im Sinne einer Abhängigkeit zu verstehen sind: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Angst und Verschlimmerung der zugrundeliegenden Depression oder erneutes Auftreten der depressiven Verstimmung (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ludiomil - Filmdoublets sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kreuzallergie gegen trizyklische Antidepressiva
- Epilepsien oder mit herabgesetzter Krampfschwelle einhergehende Zustände (z.B. Gehirnschädigungen unterschiedlicher Ätiologie, Alkoholismus)
- Akuter Myokardinfarkt

- Überleitungsstörungen am Herzen einschließlich kongenitales langes QT-Syndrom
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Engwinkelglaukom, Harnretention, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Gleichzeitige Behandlung mit einem MAO-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5)
- Akute Intoxikationen mit Alkohol, Hypnotika oder Psychopharmaka (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika, wie z.B. Chinidin und Propafenon (siehe Abschnitt 4.5)
- Akuten Delirien oder Manien
- Pylorusstenose
- paralytischer Ileus
- schwerwiegende unbehandelte Störungen der Blutzirkulation
- Stillzeit (ist eine Behandlung unvermeidlich muss abgestellt werden)

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit Ludiomil, insbesondere bis zum Einsetzen der therapeutischen Wirkung, sind die Patienten zu überwachen.

Antiarrhythmika

Antiarrhythmika, die starke Inhibitoren von CYP2D6 sind, wie etwa Chinidin und Propafenon dürfen nicht gemeinsam mit Ludiomil verwendet werden. Der membranstabilisierende Effekt von Chinidin kann mit Ludiomil dosisabhängige synergistische Wirkungen hervorrufen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Krampfanfälle

In seltenen Fällen wurde berichtet, dass es bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Ludiomil zu Krampfanfällen kam. In einigen Fällen spielten auch noch andere Faktoren eine Rolle, z.B. die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen. Das Risiko von Krampfanfällen kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Neuroleptika (z.B. Phenothiazine, Risperidon) (siehe Abschnitt 4.5), bei abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder wenn die empfohlene Dosierung von Ludiomil innerhalb kurzer Zeit überschritten wird, erhöht sein.

Obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen ist, kann das Anfallsrisiko gesenkt werden, wenn die Therapie mit niedriger Dosierung begonnen wird, die anfängliche Dosierung während zwei Wochen beibehalten und dann allmählich durch geringe Dosissteigerungen erhöht wird, die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis verabreicht wird, die gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die die Krampfschwelle herabsetzen (wie Phenothiazine, Risperidon), vermieden oder die Behandlung vorsichtig umgestellt wird, oder die rasche Beendigung einer Behandlung mit Benzodiazepinen vermieden wird.

Eine gleichzeitige Elektroschocktherapie darf nur unter sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden.

Herz- und Gefäßkrankheiten

Es wurde darüber berichtet, dass trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva zu Herzrhythmusstörungen, Sinustachykardie und einer Verlängerung der Überleitungszeit geführt haben. Ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes wurden in seltenen Fällen bei mit Ludiomil behandelten Patienten beschrieben, einige dieser Fälle verliefen tödlich. Vorsicht ist deshalb angezeigt bei älteren Patienten und Patienten mit Herzerkrankungen, z.B. Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und/oder ischämischer Herzerkrankung in der Anamnese. Besonders bei Langzeitbehandlung ist bei diesen Patienten eine Überwachung der Herzfunktion, einschließlich EKG, angezeigt. Bei Neigung zu orthostatischer Hypotonie ist der Blutdruck regelmäßig zu kontrollieren.

Psychiatrische Effekte

Bei schizophrenen Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden, ist gelegentlich eine Aktivierung der Psychose beobachtet worden; diese Möglichkeit ist auch bei der Anwendung von Ludiomil in Betracht zu ziehen. Ebenso wurden hypomanische oder manische Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen beobachtet, wenn sie während der depressiven Phase mit einem trizyklischen Antidepressivum behandelt wurden. In solchen Fällen können eine Dosisreduktion von Ludiomil oder ein Absetzen des Präparates, sowie die Gabe eines Antipsychotikums erforderlich sein. Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika (z.B. Phenothiazine, Risperidon) kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Maprotilin, zu einer Herabsetzung der Krampfschwelle und zu Krampfanfällen führen (siehe Abschnitt 4.5). Eine gemeinsame Anwendung mit CYP2D6-Hemmer Thioridazin kann zu schweren Herzrhythmusstörungen führen. Eine Dosisanpassung könnte daher erforderlich sein.

Bei prädisponierten und bei älteren Patienten können trizyklische Antidepressiva pharmakogene (deliröse) Psychosen verursachen, vor allem während der Nacht; diese gehen innerhalb von wenigen Tagen nach dem Absetzen ohne Behandlung wieder zurück.

Patienten, die Ludiomil einnehmen, sollten gewarnt werden, dass ihre Reaktion auf Alkohol, Barbiturate und andere zentral dämpfende Arzneimittel verstärkt werden kann.

Suizidrisiko

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome kommt.

Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung oder länger nicht auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, solle im Speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Bei Erwachsenen und Kindern mit depressiven Störungen kann sich ungeachtet davon, ob sie eine Therapie mit Antidepressiva erhalten, eine Verschlechterung der Depression und/oder der Suizidneigung oder anderer psychiatrischen Symptome einstellen. In Kurzzeit-Studien an Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter 25 Jahren mit depressiven Störungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen erhöhten Antidepressiva das Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten (Suizidalität).

Die Ergebnisse einer Studie, bei der Ludiomil als prophylaktische Behandlung gegen unipolare Depressionen verabreicht wurde, weisen auf eine Zunahme suizidalen Verhaltens in der behandelten Gruppe hin. Was die Gefahr einer tödlichen Überdosierung betrifft, wurde Ludiomil als vergleichbar mit älteren trizyklischen Antidepressiva beurteilt. Die Patienten müssen in allen Behandlungsphasen sorgfältig überwacht werden.

Bei solchen Patienten sollte eine Umstellung der Therapie, einschließlich eines möglichen Absetzens des Arzneimittels, in Erwägung gezogen werden, vor allem dann, wenn solche Veränderung schwer

sind, plötzlich einsetzen oder nicht zu den ursprünglichen Symptomen des Patienten zählen (siehe auch „Beendigung der Behandlung“).

Verschreibungen sollten daher in der geringst möglichen Menge erfolgen, um so das mögliche Risiko für eine Überdosierung zu reduzieren.

Hypoglykämie

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Sulfonylharnstoffen oder von Insulin ist die Möglichkeit einer Hypoglykämie zu berücksichtigen. Bei Diabetikern ist daher zu Beginn und bei Beendigung der Therapie mit Ludiomil der Blutzuckerspiegel zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5)

Weißes Blutbild

Obwohl über Veränderungen des weißen Blutbildes unter Ludiomil nur in vereinzelten Fällen berichtet wurde, sind besonders in den ersten Therapiemonaten regelmäßige Blutbilduntersuchungen und eine Überwachung auf Symptome wie Fieber und Halsschmerzen angezeigt. Diese Maßnahmen empfehlen sich auch bei Langzeitbehandlung.

Anästhesie

Wenn eine Narkose oder Lokalanästhesie geplant ist, ist es im Allgemeinen sicherer die Therapie fortzusetzen, als durch Absetzen des Medikaments vor einem chirurgischen Eingriff die Risiken eines plötzlichen Behandlungsabbruchs einzugehen.

Spezifische Patientengruppen und Langzeitbehandlung

Bei Leber- und Nierenschäden, sowie bei Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf erhöhten intraokulären Druck, Phäochromozytom, chronische schwere Obstipation oder Miktionsstörungen (besonders bei Prostatahypertrophie) ist Ludiomil mit Vorsicht anzuwenden.

Während einer Langzeitbehandlung empfiehlt sich eine Überwachung der Leber- und Nierenfunktion.

Trizyklische Antidepressiva können, besonders bei älteren und bei hospitalisierten Patienten, zu paralytischem Ileus führen. Bei Obstipation sollten daher entsprechende Maßnahmen getroffen werden.

Bei Patienten mit Hyperthyreose und bei gleichzeitiger Einnahme von Schilddrüsenhormonpräparaten ist Vorsicht geboten, da mit einer Verstärkung unerwünschter kardialer Effekte zu rechnen ist.

Bei Langzeitbehandlung mit trizyklischen Antidepressiva wurde über ein verstärktes Auftreten von Zahnkaries berichtet. Bei längerer Anwendung sind daher regelmäßige zahnärztliche Kontrollen ratsam.

Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen in Kombination mit Chlonidin, Guanfacin oder Alpha- oder Beta-Sympathomimetika (Adrenalin, Noradrenalin oder Dopamin parenteral verabreicht).

Ludiomil kann dazu führen, dass Ihre Haut empfindlicher auf Sonnenlicht reagiert. Selbst eine kurze Sonnenbestrahlung kann zu Hautausschlag, Jucken, Hautrötung oder Hautverfärbung führen. Setzen Sie sich keiner direkten Sonnenbestrahlung aus, tragen Sie eine Sonnenbrille und schützen Sie sich durch entsprechende Kleidung.

Die mit den anticholinergischen Eigenschaften trizyklischer Antidepressiva zusammenhängende Verminderung des Tränenflusses und die relative Akkumulation mukoider Sekrete können bei Kontaktlinsenträgern zu einer Schädigung des Hornhautepithels führen.

Beendigung der Behandlung

Ein abruptes Absetzen des Medikaments oder eine abrupte Dosisreduktion sollten vermieden werden, da es zu unerwünschten Wirkungen kommen kann. Wenn die Entscheidung getroffen wurde die Behandlung abzusetzen, sollte allmählich, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Doping

Die Anwendung von Ludiomil - Filmtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP2D6-Hemmer

Eine gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Hemmern kann bei Patienten mit dem Phänotyp eines raschen Debrisoquin-Metabolisierers im Vergleich zu jenen mit dem Phänotyp eines langsamen Metabolisierers zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel um bis zum 3,5fachen führen, wobei sie zum Phänotyp eines langsamen Metabolisierers überführt werden.

MAO-Hemmer

MAO-Hemmer, die in vivo starke CYP2D6-Hemmer sind, wie etwa Moclobemid, sind für die gemeinsame Anwendung mit Ludiomil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei vorausgehender Behandlung mit einem MAO-Hemmer darf Ludiomil erst nach einem Intervall von mindestens 14 Tagen verabreicht werden (Risiko schwerwiegender Wechselwirkungen, z.B. Hyperpyrexie, Tremor, generalisierte klonische Anfälle, Delirium und möglicherweise Tod). Dies gilt auch für die Verabreichung eines MAO-Hemmers nach vorausgehender Behandlung mit Ludiomil.

Antihypertensiva

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Betablockern, die Hemmer von CYP2D6 sind, z.B. Propranolol, kann es zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Maprotilin kommen. In diesen Fällen ist der Plasmaspiegel zu überwachen und die Dosierung entsprechend anzupassen.

Die blutdrucksenkende Wirkung adrenerger Neuronenblocker, wie Guanethidin und Bethanidin, sowie von Reserpin, Clonidin und Alpha-Methyldopa, kann durch Ludiomil abgeschwächt oder aufgehoben werden. Bei plötzlichem Absetzen von Ludiomil kann es auch zu schwerer Hypotonie kommen.

Patienten, die eine gleichzeitige blutdrucksenkende Behandlung benötigen, sollten daher Antihypertensiva eines anderen Wirkungstyps erhalten (z.B. Diuretika, Vasodilatoren oder Betablocker, die nicht einer ausgeprägten Biotransformation unterliegen).

Sympathomimetika

Die kardiovaskulären Wirkungen von Sympathikomimetika, z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin, Ephedrin und Phenylephrin, sowie von Nasentropfen und Lokalanästhetika (z.B. in der Zahnmedizin) können durch Ludiomil verstärkt werden. Deshalb sind strenge Überwachung (Blutdruck, Herzrhythmus) und sorgfältige Dosisanpassung erforderlich.

Anticholinergika

Durch Ludiomil können die Wirkungen anticholinergischer Medikamente (z.B. Phenothiazine, Antiparkinsonika, Atropin, Biperiden, Antihistaminika) auf die Pupille, das Zentralnervensystem, den Darm und die Blase verstärkt werden.

Antiarrhythmika

Ludiomil darf nicht in Kombination mit Antiarrhythmika verwendet werden, die starke CYP2D6-Hemmer sind, wie etwa Chinidin und Propafenon. Der membranstabilisierende Effekt von Chinidin kann mit Ludiomil dosisabhängige synergistische Wirkungen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Neuroleptika

Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika (z.B. Phenothiazine, Risperidon) kann die Plasmakonzentrationen von Maprotilin erhöhen, die Krampfschwelle erniedrigen und zu epileptischen Anfällen führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kombination mit Thioridazin können schwere Herzrhythmusstörungen auftreten. Es kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Methylphenidat

Methylphenidat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und einer verstärkten Wirkung von trizyklischen Antidepressiva führen. Es kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Antikoagulanzen

Ludiomil kann wie auch andere trizyklische Antidepressiva die gerinnungshemmende Wirkung von Antikoagulanzen vom Kumin-Typ durch eine Hemmung ihres Metabolismus in der Leber oder aufgrund einer verminderten Darmmotilität verstärken. Es gibt zwar keinen Nachweis dafür, dass Ludiomil den Metabolismus von Antikoagulanzen wie Warfarin (aktives S-Enantiomer mit Metabolisierung durch CYP2D6) hemmt, aber der Prothrombiningehalt im Plasma muss für diese Substanzklasse sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist die Dosis des gerinnungshemmenden Medikaments zu vermindern.

Antidiabetika

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Sulfonylharnstoffen oder von Insulin kann deren blutzuckersenkende Wirkung verstärkt werden. Bei Diabetikern ist daher zu Beginn und bei Beendigung der Therapie mit Ludiomil der Blutzuckerspiegel zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), die starke Hemmer von CYP2D6 sind, wie etwa Fluoxetin, Fluvoxamin (auch ein Hemmer von CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 und CYP1A2), Paroxetin, Sertralin oder Citalopram, können zu stark erhöhten Maprotilin-Konzentrationen im Plasma und zu entsprechenden Nebenwirkungen führen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluoxetin kann dieser Effekt langanhaltend sein. Es könnte daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Medikamente, die eine QT-Verlängerung verursachen

Die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung verursachen, kann das Risiko für Ventrikulararrhythmien, einschließlich Ventrikulartachykardie und Torsade de pointes (TdP) erhöhen. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, besonders bei Patienten mit zugrundeliegenden Risikofaktoren.

Zentraldämpfende Arzneimittel und Alkohol

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass ihre Reaktion auf Alkohol, Barbiturate und andere zentraldämpfende Substanzen durch Ludiomil verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Benzodiazepine, Barbiturate, systemische Anästhetika

Die Kombination mit Ludiomil kann zu verstärkter Sedierung führen (siehe Abschnitt 4.3).

H2-Rezeptorantagonisten

Zwar liegen über Ludiomil keine derartigen Berichte vor, doch es ist bekannt, dass der Histamin2-Rezeptorantagonist Cimetidin (ein Hemmer verschiedener P450-Enzyme darunter CYP2D6 und CYP3A4) den Metabolismus einiger trizyklischer Antidepressiva hemmt, dadurch deren Plasmakonzentrationen erhöht und zu einer entsprechenden Zunahme unerwünschter Wirkungen führt (Mundtrockenheit, Sehstörungen). Bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin kann daher eine Dosisreduktion von Ludiomil notwendig sein.

Antimykotika, Terbinafin

Die gleichzeitige Verabreichung von Terbinafin, einem Antimykotikum (ein potenter Hemmer des CYP2D6), kann zu erhöhten Maprotilinplasmaspiegeln führen. Eine Dosisanpassung von Ludiomil kann notwendig sein.

Wirkung von Cytochrom P450-Enzyminduktoren auf den Metabolismus von Maprotilin

Maprotilin wird primär durch CYP2D6 metabolisiert und zu einem gewissen Grad auch über CYP1A2. CYP2D6 hat sich als nicht induzierbar erwiesen, die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen als CYP1A2-Induktoren wirken, kann jedoch zu einer verstärkten Bildung von Desmethylnmaprotilin führen und die Wirksamkeit von Ludiomil verringern. Es kann daher bei gleichzeitiger Anwendung mit bekannten Induktoren von hepatischen Cytochrom-P450-Enzymen, vor allem solchen die typischer Weise am Metabolismus bei trizyklischen Antidepressiva beteiligt sind, wie etwa CYP3A4, CYP2C19 und/oder CYP1A2 (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) eine Anpassung der Dosis von Ludiomil erforderlich sein.

Antibabypille

Es gab vereinzelte Berichte von Wechselwirkungen zwischen trizyklischen Antidepressiva und Östrogenen 1-3, die zu einem Verlust der antidepressiven Wirkung und/oder trizyklischer Toxizität führten. Die Signifikanz dieser Wechselwirkungen ist nicht bekannt, Maprotilinspiegel werden durch hormonale Verhütungsmittel nicht berührt.

Andere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen können mit antiretroviralen Arzneimitteln, Antiprotozoenmitteln (z.B. Chinidin), Dihydroergotaminen, Disulfiram und Muskelrelaxanzien (z.B. Baclofen) auftreten. Eine erhöhte Maprotilinexposition kann bei der gleichzeitigen Verabreichung mit antiretroviralen Arzneimitteln auftreten, da sie CYP2D6 hemmen können. Ebenso sollte Chinidin, welches CYP2D6 hemmt, nicht gleichzeitig mit Maprotilin gegeben werden, da es zu einem erhöhten Risiko für Arrhythmien führt. Disulfiram kann die Biotransformation von Maprotilin hemmen, und daher sollten die Maprotilinspiegel überwacht werden, wenn Patienten es in Kombination mit Disulfiram nehmen. Maprotilin kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärken.

Kinder

Mit Kindern wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Untersuchungen haben weder teratogene oder mutagene Effekte noch Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Schädigung des Foeten durch Ludiomil ergeben. Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist jedoch nicht erwiesen. Vereinzelt Fälle, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Ludiomil und unerwünschten Wirkungen auf den menschlichen Fötus hindeuten, sind berichtet worden. Die Anwendung von Ludiomil während der

Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken für den Fötus eindeutig überwiegt.

Sofern es der klinische Zustand erlaubt, ist Ludiomil mindestens sieben Wochen vor dem errechneten Geburtstermin abzusetzen, um mögliche Symptome wie Dyspnoe, Lethargie, Reizbarkeit, Tachykardie, Hypotonie, Konvulsionen, Zittern und Hypothermie beim Neugeborenen zu vermeiden.

Stillzeit

Maprotilin tritt in die Muttermilch über. Nach oraler Gabe von 150 mg täglich während 5 Tagen ist die in der Muttermilch gemessene Konzentration 1,3 - 1,5mal höher als im Blut.

Obwohl bisher vorliegende Berichte keine unerwünschten Effekte auf den Säugling gezeigt haben, dürfen Mütter, die Ludiomil verwenden, nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter

Keine besonderen Empfehlungen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit Ludiomil Schwindel, verschwommenes Sehen, Schläfrigkeit und andere ZNS-Symptome (siehe Abschnitt 4.8.) auftreten können. In diesem Fall sollten die Patienten darauf verzichten ein Fahrzeug zu lenken, Maschinen zu bedienen oder andere potentiell gefährliche Tätigkeiten auszuüben. Ferner sollten die Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese Wirkungen durch Alkoholkonsum oder andere Pharmaka verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

4.8. Nebenwirkungen

Verschiedene unerwünschte Reaktionen auf Ludiomil sind in der Regel leicht und vorübergehend und klingen vielfach bei fortgesetzter Behandlung oder nach einer Dosisreduktion ab. Sie stehen nicht immer in Korrelation mit den Plasmaspiegeln des Medikaments oder der Dosierung. Die Abgrenzung bestimmter unerwünschter Wirkungen von den Symptomen einer Depression, z.B. Müdigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Angst, Obstipation oder Mundtrockenheit, ist oftmals schwierig.

Beim Auftreten schwerwiegender unerwünschter Wirkungen, z.B. neurologischer oder psychiatrischer Art, ist das Präparat abzusetzen.

Ältere Patienten reagieren besonders empfindlich auf anticholinerge, neurologische, psychische oder kardiovaskuläre Effekte. Ihre Fähigkeit zur Metabolisierung und Elimination von Medikamenten ist unter Umständen vermindert, weshalb auch bei therapeutischen Dosen die Gefahr erhöhter Plasmakonzentrationen besteht.

Die nachstehenden unerwünschten Wirkungen sind entweder unter Ludiomil oder während der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva aufgetreten.

Die Nebenwirkungen werden nach Ihrer Häufigkeit angeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Es werden dabei folgende Häufigkeitsangaben verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
--------------------------	------------	----------------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	gesteigerter Appetit, abnorme Gewichtszunahme
	Sehr selten	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Unruhezustände, Angst, Agitiertheit, Manie, Hypomanie, Libidostörung, Aggressivität, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Alpträume, Depression
	Selten	Delirium, Verwirrheitszustände, Halluzinationen (besonders bei geriatrischen Patienten), Nervosität
	Sehr selten	psychotische Störungen, Depersonalisierung
	Nicht bekannt	Suizidgedanken und suizidales Verhalten (Fallberichte von Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung von Maprotilin berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, Myoklonien
	Häufig	Sedierung, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie (Taubheitsgefühl, Prickeln), Dysarthrie
	Selten	Krampfanfälle, Ataxie, Akathisie
	Sehr selten	Dyskinesie, Koordinationsstörungen, Dysgeusie, Synkope, Gleichgewichtsstörungen
Augenerkrankungen	Häufig	verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Sinustachykardie, Palpitationen
	Selten	Arrhythmien
	Sehr selten	Überleitungsstörungen (z.B. QRS-Verbreiterung, Schenkelblock, PQ-Veränderungen), QT-Verlängerungen, Synkopen, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Torsade de pointes

Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr selten	allergische Alveolitis mit oder ohne Eosinophilie, interstitielle Lungenerkrankung (z.B. subakute Interstitialpneumonitis), Bronchospasmus, nasale Obstruktion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, abdominale Beschwerden, Obstipation
	Selten	Diarrhoe
	Sehr selten	Stomatitis, Zahnkaries
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	allergische Dermatitis (Exantheme, Urtikaria), Photosensibilitätsreaktionen, Hyperhidrose
	Sehr selten	Pruritus, kutane Vaskulitis, Haarausfall (Alopezie), Erythema multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Miktionsstörungen
	Sehr selten	Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektile Dysfunktion
	Sehr selten	Vergrößerung der Brustdrüsen (Gynäkomastie), Galaktorrhoe sexuelle Funktionsstörungen
	Nicht bekannt	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit
	Häufig	Fieber (Pyrexie)
	Sehr selten	Oedem (lokal oder generalisiert)
Untersuchungen	Häufig	EKG-Veränderungen (z.B. T- und ST-Veränderungen), erhöhter Augeninnendruck, Gewichtszunahme
	Selten	Blutdruckerhöhung, abnormale Leberfunktionstests (Transaminasen, alkalische Phosphatase)

	Sehr selten	abnormes Elektroenzephalogramm, verlängertes QT im Elektrokardiogramm
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr selten	Stürze

Absetzsymptome

Nach abrupter Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion können gelegentlich folgende Symptome auftreten, die jedoch nicht im Sinne einer Abhängigkeit zu verstehen sind: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Angst und Verschlimmerung der zugrundeliegenden Depression oder erneutes Auftreten der depressiven Verstimmung (siehe Abschnitt 4.4).

Knochenbrüche

Epidemiologische Studien, hauptsächlich durchgeführt mit Patienten, die 50 Jahre oder älter waren, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die SSRIs und trizyklische Antidepressiva erhielten. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist unbekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 3620 7
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Ludiomil treten ähnliche Symptome wie bei der Überdosierung trizyklischer Antidepressiva auf. Die schwersten Komplikationen sind kardiale und neurologische Störungen. Bei Kindern ist jede versehentliche Einnahme als schwerwiegend und potenziell letal zu betrachten.

Symptome

Die Symptome treten im Allgemeinen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme auf und erreichen nach 24 Stunden einen maximalen Schweregrad. Aufgrund der verzögerten Resorption (anticholinergischer Effekt), der langen Halbwertszeit und der Rückresorption in einem enterohepatischen Kreislauf bleibt die Gefahr für den Patienten unter Umständen 4-6 Tage lang bestehen.

Folgende Symptome können auftreten:

Zentralnervensystem: Schläfrigkeit, Stupor, Koma, Ataxie, Unruhe, Agitiertheit, gesteigerte Reflexe, Muskelstarre, Choreoathetose, Konvulsionen.

Kardiovaskuläres System: Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmien, Reizleitungsstörungen, Schock, Herzinsuffizienz; Kammertachykardie, Kammerflimmern, Torsade de pointes und Herzstillstand, wobei diese auch tödlich sein können.

Ferner können Atemdepression, Zyanose, Erbrechen, Fieber, Mydriasis, Schwitzen und Oligurie oder Anurie auftreten.

Management

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung ist im Wesentlichen symptomatisch und unterstützend.

Patienten, die möglicherweise eine Überdosis Ludiomil eingenommen haben, besonders Kinder, sollten hospitalisiert und während mindestens 72 Stunden streng überwacht werden.

Der Magen ist so schnell wie möglich durch Magenspülung oder, wenn der Patient bei Bewusstsein ist, durch künstlich herbeigeführtes Erbrechen zu entleeren. Bei bewusstlosen Patienten sollte kein Erbrechen ausgelöst und vor Beginn der Magenspülung durch einen Endotrachealtubus mit Manschette sichergestellt werden, dass die Atemwege frei sind. Es wird empfohlen, diese Maßnahmen bis zu 12 und mehr Stunden nach Einnahme der Überdosis durchzuführen, da die Magenentleerung aufgrund des anticholinergen Effekts des Medikaments verzögert sein kann. Durch Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption des Wirkstoffs vermindert werden.

Die symptomatische Behandlung erfolgt unter Einsatz moderner Methoden der Intensivmedizin mit kontinuierlicher Überwachung der Herzfunktion, der Blutgase und der Elektrolyte; zu den möglicherweise erforderlichen Notfallmaßnahmen zählen antikonvulsive Behandlung, künstliche Beatmung und Reanimation. Da berichtet wurde, dass Physostigmin zu schwerer Bradykardie, Asystolie und Krampfanfällen führen kann, wird seine Anwendung bei Überdosierung von Ludiomil nicht empfohlen. Wegen der niedrigen Plasmakonzentrationen von Ludiomil ist eine Hämodialyse und Peritonealdialyse unwirksam.

Alkalisierung des Plasmas mit Natriumhydrogencarbonat bzw. Natriumlactat hat sich auch in der Behandlung der kardialen Komplikationen gut bewährt.

Eine klinisch-toxische Untersuchung von Blut bzw. Plasma wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidepressiva, nicht selektive Monoaminwiederaufnahmemer, Maprotilin, ATC-Code: N06AA21

Maprotilin ist ein tetrazyklisches Antidepressivum, das mit den trizyklischen Antidepressiva eine Reihe von grundlegenden therapeutischen Eigenschaften teilt. Maprotilin besitzt ein ausgewogenes Wirkungsspektrum. Es wirkt stimmungsaufhellend und verringert Angst, Agitiertheit und psychomotorische Hemmungen. Bei larvierten Depressionen können die somatischen Beschwerden günstig beeinflusst werden.

Maprotilin unterscheidet sich strukturell und pharmakologisch von den trizyklischen Antidepressiva. Es besitzt eine starke und selektiv hemmende Wirkung auf die Noradrenalin-Wiederaufnahme in den präsynaptischen Neuronen kortikaler Strukturen im Zentralnervensystem, hat aber praktisch keine hemmende Wirkung auf die Serotonin-Wiederaufnahme. Maprotilin besitzt eine schwache bis mäßige Affinität zu den zentralen α 1-Adrenorezeptoren, eine ausgeprägte Antihistaminwirkung an den H1-Rezeptoren und eine mäßige anticholinerge Wirkung.

Es wird angenommen, dass bei Langzeitbehandlung auch Veränderungen der funktionellen Reaktivität des neuroendokrinen Systems (Wachstumshormon, Melatonin, endorphinerges System) und/oder bestimmter Neurotransmitter (Noradrenalin, Serotonin, GABA) am Wirkungsmechanismus von Maprotilin beteiligt sind.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einzelgabe der Filmtabletten wird Maprotilinhydrochlorid langsam, aber vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 70 Prozent. Binnen acht Stunden nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 50 mg werden im Blut maximale Konzentrationen von 48 bis 150 nmol/l (15 bis 47 ng/ml) erreicht.

Nach wiederholter oraler oder intravenöser Applikation von täglich 150 mg Ludiomil werden in der zweiten Behandlungswoche Steady-state-Blutkonzentrationen von 320 bis 1270 nmol/l (100 bis 400 ng/ml) erreicht, gleichgültig ob die Tagesdosis als Einzelgabe oder in drei Teildosen verabreicht wird. Die Steady-state-Konzentration von Maprotilin ist der Dosis direkt proportional, auch wenn die Konzentrationen interindividuell stark variieren. Spitzenplasmakonzentrationen werden nach 8-24 Stunden erreicht.

Verteilung

Für Maprotilin beträgt das Verteilungsverhältnis zwischen Blut und Plasma 1,7. Das mittlere apparente Verteilungsvolumen beträgt 23-27 l/kg. Unabhängig von Alter und Erkrankung des Patienten bindet Maprotilin zu 88-90% an Plasmaproteine. Im Liquor cerebrospinalis werden Wirkstoffkonzentrationen von 2-13% der Konzentrationen im Serum nachgewiesen.

Biotransformation

Maprotilin-hydrochlorid wird weitgehend metabolisiert; lediglich 2-4% der Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Der Hauptmetabolit von Maprotilin ist das Desmethyl-Derivat. Von untergeordneter Bedeutung sind mehrere hydroxylierte und/oder methoxylierte Metaboliten, die als Konjugate über die Niere ausgeschieden werden.

Hydroxylierte Metaboliten wie isomeres Phenol, 2- und 3-Hydroxymaprotilin und 2,3-Dihydrodiol bilden 4 bis 8% der im Urin ausgeschiedenen Dosis. Die eliminierten Produkte sind vorwiegend Glukoronidkonjugate der Hauptmetaboliten (75%). Die Maprotilin-Demethylation wird hauptsächlich durch CYP2D6 mit der Hilfe von CYP1A2 katalysiert.

Elimination

Maprotilin wird aus dem Blut mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 43 Stunden eliminiert. Die mittlere systemische Clearance beträgt 510-570 ml/min.

Von einer Einzeldosis werden innerhalb von 21 Tagen etwa zwei Drittel vorwiegend als freie und konjugierte Metaboliten mit dem Urin und etwa ein Drittel mit den Fäzes ausgeschieden.

Linearität/ Nicht-Linearität

Obwohl Konzentrationen signifikant von Person zu Person variiert, sind die Maprotilinspiegel direkt proportional zur Dosis.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Beeinträchtigte Leberfunktion

Da Maprotilin primär durch Metabolisation eliminiert wird, wird ein signifikanter Einfluss auf die Clearance der Verbindung bei Patienten mit Lebersversagen (siehe Abschnitt 5.2) erwartet. Maprotilin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Sensibilität

Obwohl der Einfluss der ethnischen Sensibilität und Rasse auf die Pharmakokinetik von Maprotilin nicht extensiv untersucht wurde, wird der Metabolismus von Maprotilin durch genetische Faktoren bestimmt, was zu einer Störung des Metabolismus, bzw. extensivem Metabolismus der Verbindung führt.

Langsame oder ultraschnelle Metabolisierer hinsichtlich CYP2D6

Bei Personen mit dem Phänotyp eines langsamen CYP2D6-Metabolisierers (5-10% der Kaukasischen Bevölkerung) wird angenommen, dass die Maprotilinexposition ~ 250% höher ist als bei Personen mit dem Phänotyp eines schnellen Metabolisierers, wobei ihnen eine stärkere und länger andauernde pharmakologische Wirkung gegeben wird.

Trotz des Fehlens von Berichten über die Pharmakokinetik von Maprotilin und Desmethylnaprotilin bei Personen mit dem Phänotyp eines ultraschnellen Metabolisierers nimmt man an, dass der Metabolismus von Maprotilin und Desmethylnaprotilin bei diesen Personen beschleunigt wird. Die Wirkung von Ludiomil ist bei diesen Personen wahrscheinlich verringert, und es ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Bei gleicher Dosierung liegen die Gleichgewichtskonzentrationen bei älteren Patienten (über 60 Jahre) höher als bei jüngeren Patienten; die apparente Eliminationshalbwertszeit ist bei ihnen länger, daher ist die Tagesdosis zu halbieren. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 24-37 ml/min) sind die Eliminationshalbwertszeit und die renale Ausscheidung von Maprotilin kaum beeinträchtigt, vorausgesetzt, dass die Leberfunktion normal ist. Die renale Ausscheidung der Metaboliten ist vermindert, was jedoch offensichtlich durch vermehrte Elimination über die Galle kompensiert wird.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten von Ludiomil weisen basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität der wiederholten Verabreichung, zur Genotoxizität, Mutagenität, zum karzinogenen Potenzial, zur Teratogenität und Reproduktionstoxizität auf kein spezielles Risiko für den Menschen hin. Maprotilin ruft schwere Hautirritation hervor.

Wirkungen in präklinischen Studien wurden erst bei Dosierungen beobachtet, die weit über den maximalen Dosierungen beim Menschen lagen und haben daher geringe Relevanz für die klinische Anwendung.

Mit der Ausnahme der hautirritierenden Eigenschaften von Ludiomil (Maprotilin) traten Nebenwirkungen in präklinischen Studien erst bei hohen Dosen auf. Sie werden der pharmakodynamischen Aktivität von Ludiomil (Maprotilin) zugeschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Maisstärke, Siliziumdioxid, Kalziumphosphat, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum

Überzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Polysorbat 80, gelbes und rotes Eisenoxid (E 172), Talkum

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

20 und 100 Filmtabletten in Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium-Folie).

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen <für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amdipharm Ltd., Dublin 4, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 16.036

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.04.1977

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.