

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUDIOMİL® 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Maprotilin hidroklorür 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Depresyon :

Endojen ve geç yaşta başlayan (involüsyonel) depresyon.

Psikojen, reaktif ve nörotik depresyon, yorgunluğa bağlı depresyon.

Somatojen depresyon.

Maskeli depresyon.

Menopoza bağlı depresyon.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

LUDIOMİL® tedavisi sırasında hasta tıbbi gözetim altında bulundurulmalıdır.

Önerilen günlük doz, 75 ve 150 mg arasında değişir. Semptomların şiddetlerine, hastadan alınan cevaba ve toleransa bağlı olarak tedaviye; günde 1-3 defa 25 mg veya 1 defa 75 mg ile başlanabilir ve daha sonra bu miktar yavaş yavaş etkili doza ulaşılmaya kadar yükseltilir. 150 mg'ın üzerindeki günlük dozların kullanılması önerilmemektedir.

Dozaj programı hastaya göre belirlenmeli ve hastanın durumu ve cevabına göre ayarlanmalıdır; örneğin gündüz verilen dozları azaltıp akşam dozu artırılabilir veya günde sadece tek doz verilebilir. Amaç, özellikle otonom sinir sistemi kararlı durumda olmaması nedeniyle advers olayların gelişme olasılığı daha yüksek olan büyüme çağındaki gençler veya ileri yaştaki depresif hastalarda olmak üzere terapötik etkinin, mümkün olan en düşük dozla elde edilmesidir.

LUDIOMİL® yeterli miktarda sıvıyla birlikte bütün olarak yutulmalıdır.

Tedaviye son verilmesi: Tedavinin birdenbire durdurulmasından ya da dozun birdenbire azaltılmasından advers reaksiyon olasılığı nedeniyle sakınılmalıdır ("Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne ve "İstenmeyen etkiler" bölümüne bakınız).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Maprotilinin böbrek bozukluğunda eliminasyon yarı ömrü ve böbreklerden uzaklaştırılması, karaciğer fonksiyonunun normal olması koşuluyla, pek etkilenmez. Metabolitlerinin böbreklerden uzaklaştırılması azalır, fakat safra yoluyla olan eliminasyon bunu telafi eder. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

LUDIOMIL®'in çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş) güvenlilik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle bu yaş gruplarında kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Bu hastalarda genellikle düşük dozların kullanılması önerilir. Tedavi başlangıcında, günde 3 defa 10 mg veya 1 defa 25 mg kullanılmalıdır. Gerektiğinde günlük doz, hastadan alınan cevaba ve hastanın toleransına göre yavaş yavaş artırılarak günde 3 defa 25 mg veya 1 defa 75 mg'a yükseltilmelidir ("İstenmeyen etkiler" bölümüne ve "Farmakokinetik özellikler" bölümüne bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

Maprotiline ve ilacın bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine bilinen aşırı duyarlık veya trisiklik antidepresanlara çapraz duyarlık.

Konvülsif hastalık veya nöbet eşiğinin düşük olması (örneğin çeşitli etiyojileri olan beyin hasarı, alkolizm).

Miyokard enfarktüsünün akut evresi ve kardiyak iletim kusurları.

Ağır karaciğer veya böbrek bozukluğu.

Dar açılı glokom veya idrar retansiyonu (örneğin: prostat hastalığına bağlı).

MAO inhibitörleriyle birlikte kullanım ("Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümüne bakınız).

Alkol, uyku ilacı veya psikoaktif ilaçlarla akut zehirlenme ("Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümüne bakınız).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

LUDIOMIL®'in çocuklarda ve ergenlerde (0-17 yaş) güvenlilik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle bu yaş gruplarında kullanılması önerilmez.

Antiaritmikler:

Güçlü birer CYP2D6 inhibitörü olan kinidin ve propafenon gibi antiaritmikler, LUDIOMIL® ile birlikte kullanılmamalıdır. Kinidinin antikolinergik etkileri, LUDIOMIL® ile doza-bağımlı sinerjizme neden olabilir (“Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” bölümüne bakınız).

İntihar riski:

İntihar riski şiddetli depresyonun doğasında mevcuttur ve önemli ölçüde remisyon sağlanıncaya kadar devam edebilir. Depresif bozuklukları olan erişkin ya da pediatrik hastalarda, antidepresan ilaç kullansınlar ya da kullanmasınlar depresyon kötüleşebilir ve/veya intihar düşüncesi ve davranışı veya diğer psikiyatrik semptomlar gelişebilir. Antidepresanlar, depresif bozuklukları ya da diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklar, ergenler ve 25 yaş altı genç erişkinlerde yapılan kısa dönem çalışmalarında intihar düşüncesi ve davranışı riskini artırmıştır.

Ayrıca antidepresanların ender vakalarda intihar eğilimlerini şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

LUDIOMIL®'in unipolar depresyona karşı profilaksi amacıyla kullanıldığı bir çalışmada, aktif tedavi altındaki grupta intihar davranışının arttığı gözlemlenmiştir. LUDIOMIL®'in ölümlle sonuçlanan doz aşımı olasılığının diğer antidepresanlarla karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir. Hastalar, tedavinin her aşamasında dikkatle gözlem altında tutulmalıdır. Hangi endikasyonla olursa olsun LUDIOMIL® ile tedavi edilen hastalar, özellikle tedavinin başlangıç döneminde veya doz değişikliği yapıldığında olmak üzere; klinik tablonun kötüleşmesi, intihar düşüncesi ve davranışı ve diğer psikiyatrik semptomlar açısından yakından gözlenmelidir (“İstenmeyen etkiler” bölümüne bakınız).

Bu hastalarda, özellikle de değişikliklerin şiddetli olduğu, birdenbire başladığı veya hastanın mevcut semptomlarının bir parçası olmadığı durumlarda tedavi rejiminde değişiklik yapılması ve olasılıkla ilaç kullanılmasına son verilmesi düşünülmelidir (“Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümünün Tedaviye son verilmesi kısmına bakınız).

Psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan endikasyonlar nedeniyle antidepresanlarla tedavi edilen pediatrik ya da erişkin hastaların aileleri ve bu hastaların bakımından sorumlu olanlar hastada diğer psikiyatrik semptomların (“İstenmeyen etkiler” bölümüne bakınız) ayrıca intihar düşüncelerinin ve davranışlarının ortaya çıkma olasılığı nedeniyle uyanık olmaları ve bu gibi semptomları hemen doktora bildirmeleri açısından uyarılmalıdır.

LUDIOMIL®, doz aşımı riskinin azaltılması için hastanın iyi bir şekilde tedavisini sağlayacak mümkün olan en az miktarda reçete edilmelidir.

Konvülsiyonlar:

LUDIOMIL®'in terapötik dozları ile tedavi edilen ve nöbet hikayesi olmayan hastalarda konvülsiyonların olduğu ender olarak bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında, konvülsiyon eşliğini düşürdüğü bilinen başka ilaçların da birlikte kullanılmakta olması gibi, bu duruma yol açabilecek diğer faktörlerin varlığı söz konusudur. Antipsikotiklerle (örn. fenotiazinler, risperidon) birlikte kullanım (“Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” bölümüne bakınız), birlikte kullanılan benzodiazepinlerin kullanımına birdenbire son verilmesi veya önerilen LUDIOMIL® dozunun hızla aşılması, konvülsiyon riskini artırabilir. LUDIOMIL® ile konvülsiyonlar arasında sebepsel bir ilişki saptanmamasına rağmen, tedaviye düşük dozda başlanması; başlangıç dozuna 2 hafta devam edildikten sonra bunun küçük

artışlarla yavaşça yükseltilmesi; idame dozunun etkili en düşük düzeyde tutulması; konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçların (örneğin fenotiyazinler, risperidon) diğer ilaçlarla birlikte alınmasından kaçınılması veya dozlarının dikkatli bir şekilde ayarlanması veya benzodiazepin dozlarının hızla düşürülmesiyle konvülsiyon riski azaltılabilir.

LUDIOMIL® kullanan hastalarda elektrokonvülsif tedavi ancak dikkatli gözetim altında uygulanmalıdır.

Kardiyak ve vasküler bozukluklar:

Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanların kardiyak aritmilere, sinüs taşikardisine ve iletim zamanının uzamasına yol açtıkları bildirilmiştir. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsade de Pointes; LUDIOMIL® kullanan hastalarda çok ender bildirilmiş ve bu vakaların bazıları ölümle sonuçlanmıştır. Yaşlılarda ve geçmişinde miyokard enfarktüsü, aritmiler ve/veya iskemik kalp hastalığı dahil kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli olmak gerekir. Bu gibi hastalarda, özellikle uzun süreli tedavi sırasında EKG dahil kalp fonksiyonunun izlenmesi gerekir. Ortostatik hipotansiyona yatkın olan hastalarda kan basıncı düzenli aralıklarla ölçülmelidir.

Diğer psikiyatrik etkiler:

Trisiklik antidepresan alan şizofrenik hastalarda psikozun bazen aktive olabildiği gözlenmiştir ve bu durum LUDIOMIL® ile de bir risk olarak düşünülmelidir. Bunun gibi, depresif bir dönem sırasında trisiklik bir antidepresanla tedavi altında olan bipolar bozuklukları olan hastalarda hipomani veya mani nöbetleri bildirilmiştir. Bu gibi durumlarda LUDIOMIL® dozunun azaltılması veya ilacın kullanımına son verilerek antipsikotik bir ajan verilmesi gerekebilir. Fenotiyazinler, risperidon gibi antipsikotiklerin birlikte kullanılması, Maprotilin plazma düzeylerinin yükselmesiyle, konvülsiyon eşliğinin düşmesiyle ve konvülsiyonlarla sonuçlanabilir ("Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümüne bakınız). CYP2D6 inhibitörü olan tiyoridazin ile birlikte kullanılması ciddi kalp aritmilerine neden olabilir. Bu durumda doz ayarlaması gerekebilir.

Trisiklik antidepresanlar, yaşlı ve eğilimli olan hastalarda, özellikle geceleri olmak üzere farmakojen (delirium tipi) psikozları teşvik edebilir; bunlar, ilacın kesilmesiyle birkaç gün içerisinde, tedavi uygulanmaksızın ortadan kaybolur.

Hipoglisemi:

LUDIOMIL® ile birlikte oral sülfonilüreler veya insülin kullanan hastalarda hipoglisemi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabet hastalarının kan glikoz düzeyi LUDIOMIL® tedavisi başlatıldığında veya sona erdirildiğinde yakından izlenmelidir ("Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümüne bakınız).

Lökosit sayımı:

LUDIOMIL® ile lökosit sayısındaki değişiklikler sadece çok ender vakalarda bildirilmesine rağmen, özellikle tedavinin ilk birkaç ayı boyunca periyodik kan sayımları yapılmalı ve ateş ve boğaz ağrısı gibi semptomlar izlenmelidir. Bu önlemlerin uzun süreli tedavi sırasında alınması da önerilir.

Anestezi:

Genel veya lokal anestezi öncesinde, hastanın LUDIOMIL® kullanmakta olduğu anesteziye bildirilmelidir. Tedaviye devam edilmesi, ameliyat öncesinde ilacın kesilmesi nedeniyle doğabilecek muhtemel riskten daha güvenlidir.

Spesifik hasta popülasyonları ve uzun süreli tedavi:

Uzun süreli tedavi sırasında karaciğer ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilebilir.

Geçmişinde intraoküler basınç artışı, kronik şiddetli kabızlık veya özellikle prostat hipertrofisi varlığında idrar retansiyonu hikayesi bulunan hastalarda dikkatli kullanılması önerilir.

Trisiklik antidepresanlar, özellikle yaşlılarda ve hastanede tedavi edilen hastalarda parolitik ileusa neden olabilir. Bu nedenle kabızlık durumunda uygun önlemler alınmalıdır.

Hipertiroid hastalarında ve tiroid hormonu preparatları alan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmelidir (istenmeyen kardiyak etkilerde muhtemel artış).

Antidepresanlarla uzun süreli tedavide, diş çürüklerinde artış bildirilmiştir. Bu nedenle, uzun süreli tedavi sırasında düzenli diş kontrolleri yapılması önerilir.

Trisiklik antidepresanların antikolinergik özelliklerine eşlik eden lakrimasyon azalması ve nispi mukoid salgı birikimi, kontakt lens kullanan hastalarda kornea epitelinin zarar görmesine sebep olabilir.

Tedaviye son verilmesi:

Olası advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin birdenbire durdurulmasından veya dozun birdenbire azaltılmasından sakınılmalıdır. Tedaviye son verilmesi kararlaştırılmışsa ilacın dozu, mümkün olduğunca çabuk azaltılmalı ancak bu sırada tedaviye birdenbire son verilmesine belirli semptomların eşlik edebileceği unutulmamalıdır (LUDIOMIL® tedavisine son verilmesine eşlik edebilen riskler için "İstenmeyen etkiler" bölümüne bakınız).

Laktoz:

LUDIOMIL® laktoz monohidrat içerir. Galaktoz intoleransı, şiddetli laktaz eksikliği veya glikoz-galaktoz intoleransı gibi ender görülen kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP2D6 inhibitörleriyle birlikte verilmesi (örn. debrizokin) geniş kapsamlı metabolizer fenotipini, yavaş metabolize eden fenotipe değiştirerek hastalardaki Maprotilin konsantrasyonlarının yaklaşık 3,5 kata varabilecek şekilde artmasına sebep olabilir.

MAO inhibitörleri:

In vivo güçlü CYP2D6 inhibitörleri olan, moklobemid gibi MAO (monoamin oksidaz) inhibitörlerinin LUDIOMIL® ile birlikte kullanılması kontrendikedir ("Kontrendikasyonlar" bölümüne bakınız). Hiperpireksi, tremor, generalize klonik konvülsiyonlar, delirium ve olasılıkla ölüm gibi ciddi etkileşimlerden sakınabilmek için LUDIOMIL®, MAO inhibitörlerinin kullanılması sona erdikten sonra en az 14 gün süreyle kullanılmamalıdır. Daha önce LUDIOMIL® kullanırken MAO inhibitörü tedavisine geçecek hastalarda da aynı önlem alınmalıdır.

Antiarritmikler:

Güçlü birer CYP2D6 inhibitörü olan kinidin ve propafenon gibi antiarritmikler LUDIOMIL® ile birlikte kullanılmamalıdır. Kinidinin antikolinergik etkileri LUDIOMIL® ile birlikte sinerjizme neden olabilir ("Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümüne bakınız).

Antidiyabetik ajanlar:

Birlikte oral sülfonilürelerin veya insülinin kullanılması, antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisini şiddetlendirebilir. Diyabet hastalarının, LUDIOMIL® tedavisine başlarken veya son verirken kan şekerleri izlenmelidir ("Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız).

Antipsikotikler:

Fenotiyazinler, risperidon gibi antipsikotiklerin birlikte kullanılması, Maprotilin plazma düzeylerinin yükselmesine, konvülsiyon eşiğinin düşmesine ve konvülsiyonlara neden olabilir ("Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız). CYP2D6 inhibitörü olan tiyoridazinin LUDIOMIL® ile birlikte kullanılması, ciddi kalp aritmilerine neden olabilir. Bu durumda doz ayarlanması gerekebilir.

Antikoagülanlar:

Bazı trisiklik antidepresanlar kumarinin antikoagülan etkisini, olasılıkla metabolizmasını inhibe ederek ya da bağırsak motilitesini azaltarak güçlendirebilir. LUDIOMIL®'in varfarin gibi antikoagülanların metabolizmasını inhibe ettiğine dair herhangi bir kanıt mevcut değildir (aktif S-enantiyomer, CYP2C9 tarafından metabolize edilir ama, LUDIOMIL®'in bu antikoagülanlarla birlikte kullanılması sırasında plazma protrombin düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir

Antikolinergik ajanlar:

LUDIOMIL® antikolinergik ajanların (örn. fenotiyazinler, antiparkinson ilaçlar, atropin, biperiden, antihistaminler) göz bebeği, santral sinir sistemi, bağırsak ve mesane üzerindeki etkilerini artırabilir.

Antihipertansif ajanlar:

CYP2D6 inhibitörleri olan propranolol gibi beta-blokerlerin birlikte kullanılması, plazmadaki Maprotilin konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Bu gibi vakalarda plazma düzeylerinin izlenmesi ve dozaj ayarlanması önerilir.

LUDIOMIL®, guanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin ve alfa-metildopa gibi antiadrenerjik ajanların antihipertansif etkilerini azaltabilir veya ortadan kaldırabilir. Bu nedenle, aynı zamanda hipertansiyon için de tedavi gereken hastalara farklı tipte antihipertansifler (örn. diüretikler, vazodilatörler veya önemli ölçüde biyotransformasyona uğramayan beta-blokerler) verilmelidir. LUDIOMIL® tedavisine birdenbire son verilmesi de ağır hipotansiyonla sonuçlanabilir.

Sempatomimetik ajanlar:

LUDIOMIL® adrenalin, noradrenalin, izoprenalin, efedrin ve fenilefrin gibi sempatomimetik ajanların ve ayrıca da burun damlalarının ve lokal anestetiklerin (örn. diş hekimliğinde kullanılanlar) kardiyovasküler etkilerini şiddetlendirebilir. Bu nedenle hasta dikkatle gözetim altında tutulmalı (kan basıncı, kalp ritmi) ve dikkatli bir doz ayarlaması yapılmalıdır.

Santral sinir sistemi depresanları:

LUDIOMIL® kullanmakta olan hastalar alkole, barbitüratlara ve diğer merkezi sinir sistemi depresanlarına olan reaksiyonların şiddetlenebileceği konusunda uyarılmalıdır.

Benzodiazepinler:

Benzodiazepinlerle birlikte kullanım, sedasyon artışına neden olabilir.

Metilfenidat:

Metilfenidat, trisiklik antidepresanların plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir ve böylece etkilerini şiddetlendirebilir. Bu nedenle doz ayarlanması gerekebilir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri:

Fluoksetin, fluvoksamin (ayrıca CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP1A2 inhibitörüdür), paroksetin, sertralin veya sitalopram gibi CYP2D6 inhibitörü olan selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), plazmadaki Maprotilin düzeylerinin ileri derecede yükselmesine ve buna bağlı yan etkilere neden olabilir. Bu etki, fluoksetin ve fluvoksaminin eliminasyon yarı-ömrünün uzun olması nedeniyle, uzun süre devam edebilir. Bu nedenle doz ayarlanması gerekebilir.

H₂-reseptör antagonistleri:

LUDIOMIL®'de bildirilmemiş olmasına rağmen; histamin₂ (H₂)-reseptör blokleri simetidin (CYP2D6 ve CYP3A4 dahil birçok P450 enziminin inhibitörü) ile birlikte kullanılmalarının, birçok trisiklik antidepresanın metabolizmalarını inhibe ettiği ve hem plazma konsantrasyonlarını, hem de bunlara eşlik ettiği bilinen, ağız kuruması ve görme bozukluğu gibi istenmeyen etkileri artırdığı gösterilmiştir. Simetidin ile birlikte LUDIOMIL® kullanılacaksa LUDIOMIL® dozunun, bu nedenle düşük tutulması gerekebilir.

Oral antifungal, terbinafin:

Oral antifungal terbinafin (potent bir CYP2D6 inhibitörü) ile birlikte verilmesi sonucunda Maprotilinin plazma düzeylerinde artış meydana gelebilir. LUDIOMIL® dozunun ayarlanması gerekebilir.

Sitokrom P450 indüktörlerinin Maprotilin metabolizması üzerindeki etkileri:

Maprotilin, öncelikle CYP2D6 ve bir miktar da CYP1A2 tarafından metabolize edilir. CYP2D6, indüklenebilen bir CYP izoformu değildir ancak Maprotilinin, CYP1A2 indüktörü olduğu bilinen maddelerle birlikte kullanılması, desmetilmaprotilin oluşumunu artırabilir ve bu da LUDIOMIL®'in etkisini azaltabilir. Karaciğerdeki sitokrom P450 enzimlerini ve özellikle de trisiklik antidepresanların metabolizmasında rol oynayanları (örneğin CYP3A4, CYP2C19 ve/veya CYP1A2) indükleyen rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda LUDIOMIL® dozajının ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Maprotilin hidroklorür için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvan deneyleri, herhangi bir teratojen ya da mutajen etki ve fertilitenin bozulduğuna veya fetusun zarar gördüğüne dair herhangi bir bulgu olmadığını göstermiştir. Ancak ilacın gebelik esnasında güvenle kullanımı belirlenmemiştir. LUDIOMIL® ile insan fetusu üzerindeki advers etkiler arasında olası bir beraberliği düşündüren ender vakalar bildirilmiştir. LUDIOMIL®, sağlayacağı faydalar fetusa verebileceği zararlardan açıkça daha fazla olmadığı sürece hamilelikte kullanılmamalıdır.

Yenidoğanda dispne, letarji, iritabilite, taşikardi, hipotoni, konvülsiyonlar, sinirlilik ve hipotermi gibi muhtemel semptomları önlemek için, hastanın klinik durumu elverdiği takdirde, beklenen doğum tarihinden en az 7 hafta önce LUDIOMIL® kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Maprotilin hidroklorür anne sütünde LUDIOMIL®'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. LUDIOMIL® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Maprotilin, anne sütüne geçer. 5 gün süreyle günde 150 mg alındıktan sonra, anne sütündeki konsantrasyonları, kan konsantrasyonlarının 1.3-1.5 katına yükselir. Bebekte herhangi advers etki gösterilmemesine rağmen, LUDIOMIL® kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Maprotilin ile yürütülen tüm standart teratojenite ve üreme performansı çalışmalarından negatif sonuç alınmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LUDIOMIL® alan hastalar bulanık görme, baş dönmesi, somnolans ve diğer santral sinir sistemi semptomları ("İstenmeyen etkiler" bölümüne bakınız) oluşabileceği konusunda uyarılmalı ve böyle bir durum karşısında araç, makine kullanmamaları veya tehlikeli olabilecek diğer aktivitelerle meşgul olmamaları gerektiği anlatılmalıdır. Hastaların ayrıca, alkol tüketimi veya diğer ilaçların bu etkileri şiddetlendirebileceği konusunda uyarılmaları gerekir ("Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümüne bakınız).

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir, tedaviye devam edildiğinde veya dozunun azaltılmasını takiben ortadan kaybolur. Yan etkilerin plazma ilaç düzeyleri veya ilacın dozu ile her zaman bağlantısı yoktur. Belirli istenmeyen etkilerin yorgunluk, uyku bozuklukları, ajitasyon, anksiyete, kabızlık veya ağız kuruluğu gibi depresyon semptomlarından ayırt edilmesi, çoğu zaman zordur.

Nörolojik veya psikiyatrik tabiatındaki ciddi advers reaksiyonlarla karşılaşırsa, LUDIOMIL® tedavisine son verilmelidir.

Yaşlı hastalar antikolinergik, nörolojik, psikiyatrik veya kardiyovasküler etkiler açısından özellikle duyarlıdır. Yaşlı hastaların ilaçları metabolize etme ve vücuttan uzaklaştırma yetenekleri azalmış olabilir ve terapötik dozlarda plazma konsantrasyonlarında artış riskine sebep olabilir ("Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne ve "Farmakokinetik özellikler" bölümüne bakınız).

LUDIOMIL® veya trisiklik antidepresanlarla aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Advers reaksiyonlar, en sık görülenler en önce belirtilmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), izole bildirimleri içerir.

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Diş rkleri

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Lökopeni, agranülositoz, eozinofili, trombositopeni

Endokrin bozukluklar

Çok seyrek: Yetersiz antidiüretik hormon salgılanması

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: İştah artışı

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Huzursuzluk, anksiyete, ajitasyon, mani, hipomani, libido sorunları, agresyon, uyku bozukluğu, uykusuzluk, kabuslar görmek, depresyon

Seyrek: Delirium, konfüzyon, halüsinasyon (zellikle yaşlı hastalarda), sinirlilik hali

Çok seyrek: Psikotik semptomların aktivasyonu, depersonalizasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, miyoklonus

Yaygın: Sedasyon, bellek bozukluğu, dikkat bozuklukları, parestezi, dizartri

Seyrek: Konvülsiyon, akatizi, ataksi

Çok seyrek: Diskinezi, anormal koordinasyon, senkop, tat almada bozukluk

Göz bozuklukları

Yaygın: Bulanık görme, akomodasyon bozuklukları

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok seyrek: Tinnitus

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Sinzal taşikardi, palpitasyon

Seyrek: Aritmi

Çok seyrek: İletim bozuklukları (rneğin QRS kompleksinin genişlemesi, dal bloku, PQ değişiklikleri), QT aralığının uzaması, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrillasyon, torsade de pointes

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Sıcak basması, ortostatik hipotansiyon

Çok seyrek: Purpura

Solunum sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Allerjik alveolit (eozinofiliyle birlikte ya da eozinofili olmaksızın), interstisyel akciğer hastalığı (subakut interstisyel pnömoni), bronkospazm, nazal konjesyon

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Ağız kuruması

Yaygın: Bulantı, kusma, abdominal sorunlar, kabızlık

Seyrek: İshal

Çok seyrek: Stomatit

Hepato-bilier bozukluklar

Çok seyrek: Hepatit (sarılıkla birlikte veya sarılık olmaksızın)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Allerjik dermatit, deri döküntüsü, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonu, hiperhidroz

Çok seyrek: Kaşıntı, kutanöz vaskülit, alopesi, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Kas zayıflığı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın: Miktürisyon sorunları

Çok seyrek: İdrar retansiyonu

Üreme sistemi bozuklukları

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Çok seyrek: Meme hipertrofisi, galaktore

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Bitkinlik

Yaygın: Ateş yükselmesi

Çok seyrek: Ödem (lokal veya genel)

Tetkik sonuçları anormallikleri

Yaygın: Vücut ağırlığının artması, elektrokardiyogram anormallikleri (örneğin ST ve T dalgası değişiklikleri)

Seyrek: Kan basıncının yükselmesi, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri

Çok seyrek: Anormal elektroensefalogram

Yaralanma, zehirlenme, prosedür komplikasyonları

Çok seyrek: Düşme

Kesilme semptomları

Bağımlılık göstermemesine rağmen aşağıdaki semptomlar ilacın birdenbire bırakılması veya dozun hızla azaltılmasından sonra bazen meydana gelir: bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal,

uykusuzluk, sinirlilik, baş ağrısı, arka plandaki depresyonun kötüleşmesi veya depresif duygudurumun tekrarlanması (“Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

Kemik Kırıkları

Özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, SSRI veya trisiklik antidepressan kullanan hastalarda kemik kırığı riskinde artış gözlenmiştir. Bu riske yol açan mekanizma bilinmemektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve semptomlar:

Aşırı dozda alınan LUDIOMIL®'in belirti ve semptomları, trisiklik antidepressanlar ile bildirilenlere benzerdir. Kardiyak anormallikler ve nörolojik bozukluklar, başlıca komplikasyonlardır. Çocuklarda ne miktar olursa olsun kazara LUDIOMIL® alınması, ağır ve ölümlü sonuçlanabilecek bir olay olarak ele alınmalıdır.

Aşırı doz alınmasını izleyen genellikle ilk 4 saat içerisinde görülen semptomlar, 24 saatte maksimal düzeye ulaşır. Emilimin gecikmesi (antikolinergik etki), yarılanma ömrünün uzun olması ve enterohepatik dolaşım nedeniyle, hasta 4-6 güne kadar risk altındadır.

Aşağıdaki belirtiler ve semptomlar görülebilir.

Merkezi sinir sistemi: somnolans, şuur uyuşukluğu, koma, ataksi, huzursuzluk, ajitasyon, reflekslerde şiddetlenme, kas rijiditesi ve koreo-atetoik hareketler, konvülsiyonlar.

Kardiyovasküler sistem: hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, iletim bozuklukları, şok, kalp yetmezliği; bazıları ölümlü sonuçlanabilen ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, Torsade de Pointes, kalp durması.

Ayrıca, solunum depresyonu, siyanoz, kusma, ateş, midriyazis, terleme ve oligüri veya anüri görülebilir.

Tedavi:

Spesifik bir antidotu yoktur ve tedavi esas itibarıyla semptomatik ve destekleyicidir.

Aşırı dozda LUDIOMIL® alan hastalar, özellikle çocuklar, hastaneye yatırılmalı ve en az 72 saat boyunca yakın gözetim altında tutulmalıdır.

Midenin, yıkanarak ya da bilinci yerinde hastalar kusturularak mümkün olduğunca çabuk boşaltılması gerekir. Eğer hastanın bilinci yerinde değilse, mide yıkama işlemine başlamadan önce hava yolu, balonlu bir endotrakeal tüp kullanılarak güvence altına alınmalı ve hasta asla kusturulmamalıdır. İlacın antikolinergik etkisi midenin boşalmasını geciktirebileceğinden bu önlemlerin en az 12 saat ya da daha uzun bir süre boyunca sürdürülmesi önerilir. Aktif kömür kullanılması, ilacın emiliminin azaltılmasında yardımcı olabilir.

Semptomatik tedavide modern yoğun bakım yöntemleri kullanılır ve kalp fonksiyonu, kan gazları ve elektrolitler aralıksız izlenir. Antikonvülsif tedavi, suni solunum ve reanimasyon gibi acil önlemlere olasılıkla ihtiyaç duyulabilir. Şiddetli bradikardi, asistol ve konvülsiyonlara neden olabildiği bildirildiğinden fizostigmin, LUDIOMIL®'in aşırı doz durumlarında önerilmez. Maprotilinin plazma konsantrasyonları düşük olduğundan, hemodiyaliz veya periton diyalizi etkisizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seçici olmayan monoamin geri alım inhibitörleri
ATC kodu: N06AA21

LUDIOMIL® , trisiklik antidepresanlarla temel birçok terapötik özellikleri paylaşan non-selektif mono-amin geri alım inhibitörü olan tetrasiklik yapıda bir antidepresandır. LUDIOMIL® dengeli bir etki spektrumuna sahiptir. Hastanın mizacını canlandırır; anksiyete, ajitasyon ve psikomotor retardasyonu hafifletir. Maskeli depresyonda somatik semptomları olumlu yönde etkileyebilir.

Maprotilin, yapısal ve farmakolojik olarak trisiklik antidepresanlardan farklıdır. Merkezi sinir sisteminde, kortikal yapıların presinaptik nöronlarına noradrenalinin geri alınmasını güçlü ve selektif bir şekilde inhibe eder, serotonin geri alımı üzerinde ise pek az inhibitör etkiye sahiptir. Maprotilin, merkezi alfa 1 adrenoseptörler için zayıf-orta şiddette afinite, histamin H₁ reseptörlerinde belirgin inhibitör aktivite ve orta derecede antikolinergik etki gösterir.

Uzun süreli tedavi sırasında, nöroendokrin sistemin (büyüme hormonu, melatonin, endorfinerjik sistem) ve/veya nörotransmitterlerin (noradrenalin, serotonin, GABA) fonksiyonel cevabındaki değişikliklerin de, ilacın etki mekanizmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Film kaplı tabletlerin tek dozda oral alınmasını takiben, Maprotilin hidroklorür yavaş, fakat tam olarak emilir. Ortalama mutlak biyoyararlanımı % 66-70'tir. 50 mg'lık tek dozda oral alınmasını izleyen 8 saat içerisinde, 48 - 150 nmol/L (13 - 47 ng/ml) doruk kan konsantrasyonlarına ulaşır.

Günde tek doz veya üçe bölünerek verilen 150 mg LUDIOMIL® oral veya intravenöz olarak tekrarlanan dozlardan sonra, tedavinin ikinci haftasında 320-1270 nmol/L (100-400 ng/ml) kararlı durum kan konsantrasyonuna ulaşır. Konsantrasyonlar kişiden kişiye büyük ölçüde değişmekle birlikte, Maprotilinin kararlı durum seviyeleri dozla doğrusal orantılıdır.

Dağılım

Maprotilinin kan ile plazma arasındaki bölünme katsayısı 1.7 dir. Ortalama sanal dağılım hacmi 23 - 27 L/kg dır. Hastanın yaşından veya hastalıktan etkilenmeksizin, Maprotilinin % 88-90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları, serum konsantrasyonlarının % 2 -13 'ü kadardır.

Biyotransformasyon

Maprotilin hidroklorür vücutta metabolize edildikten sonra elimine edilir; dozun sadece % 2-4'ü değişmemiş olarak idrarla atılır. Başlıca metabolizma yolu, metabolit olan desmetilmaprotilin oluşması yoluyla gerçekleşir. Maprotilin ve desmetilMaprotilinin eliminasyonu öncelikle, metabolitlerin hidroksilasyon ve daha ileri düzeyde konjügasyonu sonrası böbrekler yoluyla gerçekleşir. İzomerik fenoller, 2-, 3-hidroksiMaprotilin ve 2,3-dihidriol gibi hidroksile metabolitler, idrarla atılan dozun yalnızca %4-8'i kadardır. Vücuttan uzaklaştırılan metabolitler en büyük bölümü (%75'i), primer metabolitlerin glukuronid konjügasyon ürünleridir. CYP2D6, Maprotilinin demetilasyonundan sorumlu enzimdir; buna, CYP1A2'de katkıda bulunur.

Eliminasyon

Maprotilin ortalama yarı ömrü 43-45 saat ile kandan uzaklaşır. Ortalama sistemik klerensi 510 - 570 ml/dak. arasındadır.

Tek dozun yaklaşık üçte ikisi 21 gün içerisinde, öncelikle serbest ve konjuge metabolitleri şeklinde olmak üzere idrarla ve yaklaşık üçte biri dışkıyla vücuttan atılır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Konsantrasyonlar kişiden kişiye büyük ölçüde değişmekle birlikte, Maprotilinin kararlı durum seviyeleri dozla doğrusal orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

Yaşlı hastalarda (60 yaş üzerinde) kararlı durum konsantrasyonları, aynı dozu kullanan daha genç hastalardakinden daha yüksektir; eliminasyon yarı ömrü daha uzundur ve bu nedenle günlük doz yarıya indirilmelidir ("Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne ve "İstenmeyen etkiler" bölümüne bakınız).

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyona ait farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğunda (kreatinin klerensi 24-37 ml/dak.), eliminasyon yarı ömrü ve böbreklerden uzaklaştırılması, karaciğer fonksiyonunun normal olması koşuluyla, pek etkilenmez. Metabolitlerinin böbreklerden uzaklaştırılması azalır, fakat safra yoluyla olan eliminasyon bunu telafi eder.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, mutajenite, karsinojenik potansiyel, teratojenite ve üreme toksisitesinden oluşan konvansiyonel çalışmalara dayanılarak, LUDIOMIL®'e (Maprotilin) ilişkin klinik öncesi verilerde insanlar için herhangi bir spesifik tehlike olduğu görülmektedir. Maprotilin şiddetli bir deri iritanıdır.

Klinik öncesi çalışmalarda etkiler sadece maksimum insan dozunun yeterince üzerinde olduğu kabul edilen dozlarda görülmüş olup bu durum klinik kullanım açısından küçük bir önem arz etmektedir.

LUDIOMIL®'in (Maprotilin) deriyi tahriş edici özellikleri hariç olmak üzere, klinik öncesi çalışmalarda advers olaylar sadece yüksek dozlarda gözlenmiştir. Bu olaylar LUDIOMIL®'in (Maprotilin) farmakodinamik aktivitesine atfedilmiştir.

Akut toksisite:

Maprotiline yönelik tek doz toksisite çalışmaları çeşitli türlerde oral, intravenöz ve subkutan uygulama yolları ile gerçekleştirilmiştir. İntravenöz yol ile farelerde 30 mg/kg ve sıçanlarda 38 mg/kg'lık ölümcül dozlar tespit edilmiştir. Farelerde oral ölümcül doz önerilen terapötik dozu yaklaşık 250 kat aşmakta, intravenöz ölümcül doz ise insandaki terapötik doz aralığını yaklaşık 10 ila 60 kat aşmaktadır.

Deri Tahrişi:

Maprotilin, tüyleri alınan tavşan derisinde 4 günlük gözlem süresince tek ve tekrarlı uygulamadan sonra şiddetli deri tahrişine, ödeme ve nekroza yol açmıştır.

Mutajenite:

Bir dizi in vitro ve in vivo genotoksisite çalışmasında Maprotilinin mutajenik etkileri olduğunu gösteren herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Tekrarlanan Doz Toksisitesi ve Karsinojenite:

Sıçanlara 78 haftaya kadar sürelerle oral yolla 10, 30 ve 60 mg/kg/gün Maprotilin uygulanmıştır. 30 mg/kg/gün dozu ile tedavi sıçanların yaklaşık üçte ikisi tarafından tolere edilebilmiştir. 60 mg/kg/gün uygulanan sıçanların yarısından fazlası çalışmanın başlarında ölmüştür ve çalışmanın 58. haftasında bu grup sonlandırılmıştır. Gerek 30 gerekse 60 mg/kg/gün dozu uygulanan sıçanların bazılarında karaciğerde geri dönüşümlü yağlanma meydana gelmiştir. İnsidansa ve her bir tümör tipine dayanılarak Maprotilinin tümörjenik potansiyeli olmadığına karar verilmiştir.

Maprotilinin köpeklerde uzun dönemli oral toksisitesi bir yıl süreyle günde 1, 10, 20 ve 30 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında incelenmiştir. Yüksek mortalite nedeniyle 30 mg/kg doz grubu 25 hafta sonra sonlandırılmıştır. Köpeklerin çoğunda gün 1-3'de konvülsif epizotlar tanımlanmış olup bu köpekler ya kendiliğinden ölmüş ya da çalışma sonlanmadan sakrifiye edilmiştir. 1 ve 10 mg/kg/gün dozları çok iyi tolere edilmiştir. Tüm doz gruplarında hiçbir organ ya da dokuda tedavi ile ilişkili bulgulara rastlanmamıştır.

Teratojenite ve üreme toksisitesi:

Maprotilin ile yürütülen tüm standart teratojenite ve üreme performansı çalışmalarından negatif sonuç alınmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat

Stearik asit

Talk

Aerosil 200

Tribazik kalsiyum fosfat

Mısır nişastası

Laktoz monohidrat

Polisorbat 80

Selüloz HP-M-603

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'ın altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60 ve 90 film kaplı tablet

PVC/Alu blister

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

Adres: Aşağı Dudullu Mah. Tosya Cad. No:5 34773 Ümraniye / İSTANBUL

Tel: 216 612 91 91

Fax: 216 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

24.06.2011, 232/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi: –

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

–