

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ULKAPİN 45 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Mirtazapin.....45 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat.....329.61 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

ULKAPİN, beyaz renkli, oval, bombeli ve bir yüzü derin çentikli film kaplı tablettir.

Çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Major depresyon epizodları.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin başlangıç dozu günde 15 mg'dır. Optimal klinik cevabın alınabilmesi için genelde dozun artırılması gerekir. Efektif günlük doz genelde 15 ile 45 mg arasındadır.

Uygulama şekli:

Tabletler bir miktar sıvı ile yutularak alınmalı, çiğnenmemelidir. ULKAPİN gün içinde eşit olarak bölünmüş dozlarda bir sabah ve bir akşam verilebilir. Tedavi 4–6 ay boyunca ve semptomlar tamamen ortadan kalkıncaya değin sürdürülmelidir. Daha sonra tedavi doz giderek azaltılarak kesilebilir. Uygun doz verildiği takdirde tedaviye 2–4 hafta içinde olumlu cevap alınabilir. Yetersiz cevap halinde doz maksimuma kadar çıkarılabilir. İkinci bir 2–4 haftalık dönemden sonra cevap alınmıyorsa tedavi kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda Mirtazapin eliminasyonu azalabilir. Bu tür hastalara ULKAPİN verildiği zaman bu husus göz önünde bulundurulmalıdır. Mirtazapin, 20–40 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir ve dolayısıyla günde tek doz uygulamasına uygundur. Tercihen, yatmadan önce tek doz olarak alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ULKAPİN'in güvenlik ve etkinliği belirlenmediğinden çocukların ULKAPİN ile tedavisi önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Önerilen dozlar yetişkinler ile aynıdır. Yaşlılarda doz artırımını tatminkar ve emniyetli bir cevap alınıncaya kadar hasta yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Mirtazapin'e aşırı duyarlılık hallerinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce 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 edicilerle yakinen izlenmesi gereklidir. Mirtazapin, erişkinlerde depresyon nöbetlerinin tedavisinde endikedir. Güvenlik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle çocuklarda Mirtazapin'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Diğer antidepresanlarla olduğu gibi Mirtazapin ile de tedaviye başlanacak hastalarda aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

Klinik kötüleşme ve intihar riski:

Majör depresyonlu hastalarda, tedavi alıp almamalarından bağımsız olarak, depresyonun ağırlaşması, intihar girişimi veya tavırlarda anormal değişiklikler görülebilir.

Başta majör depresyon olmak üzere bazı psikiatrik hastalıklarda antidepresan tedavi alan bazı hastaların intiharı daha sık düşündükleri ve daha fazla intihar girişiminde buldukları bildirilmektedir. Bu sebeple antidepresan tedavi alan hastalar özellikle tedavinin ilk birkaç ayında ve doz değişimlerinde klinik kötüleşme ve intihar düşünceleri açısından daha yakından takip edilmelidir.

Aradaki ilişki tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte bazı semptomların klinik kötüleşmeye ve intihar riskine işaret ettiği kabul edilmektedir. Bu sebeple antidepresan tedavi alan hastalarda anksiyete, ajitasyon, panik ataklar, uykusuzluk, kindarlık, sinirlilik, düşüncesizce davranışlar gösterme, huzursuzluk gibi şikayetler yakından takip edilmelidir. Bu belirtileri gösteren tedavi rejimi tekrar gözden geçirilmeli ve gerekli hallerde tedavide değişiklik veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bu riskleri azaltmak için tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalı ve hasta yakınları yukarıdaki davranış değişiklikleri gösteren hastaları kontrole getirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Hekime danışmadan kullanılmamalıdır. Antidepresanların çoğu ile yapılan tedavi esnasında genelde granülositopeni ya da agranülositoz şeklinde kendini gösteren kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar çoğunlukla, tedavinin 4-6'ncı haftasında ortaya çıkar ve tedavinin kesilmesi ile geriye döner. Mirtazapin ile yapılan klinik çalışmalar sırasında nadir de olsa geri dönüşümlü agranülositoz bildirilmiştir. Hekimler, ateş, boğaz ağrısı, stomatit veya diğer enfeksiyon belirtilerine benzer semptomlara karşı dikkatli olmalı; benzer semptomlar görüldüğünde tedavi kesilmeli ve kan testleri yapılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Aşağıdaki hastalıklarda doz dikkatle uygulanmalı ve hasta düzenli olarak izlenmelidir;

- Epilepsi ve organik beyin sendromu; klinik deneyler sonucunda mirtazapin ile tedavi gören hastalarda ataklar nadiren görülmektedir.
- Hepatik veya renal yetmezlik
- İleti bozukluğu, anjina pectoris ve yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü gibi kalp hastalıkları; normal önlemler alınmalı ve birlikte kullanılan ilaçlar dikkatle uygulanmalıdır.
- Düşük kan basıncı

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi aşağıdaki hastalıklarda dikkatli olunması gerekir:

- Prostat hipertrofisinde olduğu gibi miktürasyon bozuklukları (aslında mirtazapin'in antikolinergik etkisi çok zayıf olduğundan herhangi bir problem çıkması beklenmez).
- Akut dar-açılı glokom ve intra-oküler basınç artışı (burada da zayıf antikolinergik etkiden dolayı problem çıkma ihtimali zayıftır).
- Diabetes mellitus

Eğer sarılık meydana gelirse tedaviye son verilmelidir.

Ayrıca, tüm antidepresanlarda olduğu gibi aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında Serotonin sendromu oluşur.
- Şizofren veya diğer psikişik bozukluğu olan hastalarda antidepresan uygulaması ile psikişik semptomlarda kötüleşme görülebilir; paranoid düşünceler şiddetlenebilir.
- Manik-depresif psikozun depresif fazının tedavisi sırasında manik faza geçiş olabilir.
- İntihar girişimi ihtimali göz önünde bulundurularak özellikle tedavinin başlangıcında hastaya sınırlı sayıda tablet verilmelidir.
- Antidepresanlar bağımlılık yapmamakla birlikte uzun süreli kullanımdan sonra tedavinin aniden kesilmesi sonrasında bulantı, baş ağrısı ve halsizlik görülebilir.
- Yaşlı hastalar, özellikle yan etkileri açısından antidepresanlara karşı daha hassastırlar. Mirtazapin klinik çalışmaları sırasında yaşlı hastalarda bildirilen yan etkiler diğer yaş gruplarına oranla daha sık olmamakla birlikte bu ana kadarki tecrübe de sınırlıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanılması kontrendikedir:

- Mirtazapin, MAO inhibitörleriyle (monoamin oksidaz inhibitörleri) kombinasyon halinde veya bu maddelerle tedavinin kesilmesinin ardından iki hafta içinde kullanılmamalıdır.

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır:

- SSRI ilaçlarla olduğu gibi diğer serotonerjik aktif maddeler [L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, SSRI'leri, venlafaksin, lityum, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) preparatları] ile birlikte kullanımında serotonine bağlı etkiler görülebilir (bkz. Bölüm 4.4). Mirtazapin ile bu aktif maddeler birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalı ve yakın klinik takip gereklidir.
- *In vitro* araştırmalar, mirtazapinin bazı sitokrom P450 enzimlerinin (CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A) çok zayıf bir kompetitif inhibitörü olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca mirtazapin sitokrom P450 enzimleri ile (CYP2D6 ve CYP3A4 ve kısmen CYP1A2) metabolize edilmektedir. CYP3A4 inhibitörünün *in vivo* ortamda mirtazapinin farmakokinetikleri üzerinde nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir. Bu sebeple HIV proteaz inhibitörleri, azol içeren antifungal ilaçlar, eritromisin ve nefazodon gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eşzamanlı olarak mirtazapin kullanıldığında, dikkatli olunması önerilir.
- Mirtazapin, alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki depresan etkisini artırabilir. Bu nedenle, hastalara alkollü içkilerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir.
- Mirtazapin, benzodiazepinlerin sedatif etkisini artırabilir; kombine kullanılmaları halinde dikkatli olunması önerilir.
- Varfarin ile tedavi olan hastalarda günde bir kez alınan 30 mg mirtazapin dozu, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR)'larda küçük ama anlamlı artışa neden olur. Mirtazapinin yüksek dozlarında olduğu gibi daha fazla bahsedilen etkiler göz ardı edilemez, varfarin ve mirtazapinin birlikte kullanıldığı durumlarda INR değerlerinin takip edilmesi önerilir.

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekmektedir:

- CYP3A4'ü indükleyen karbamazepin, mirtazapinin klerensini yaklaşık iki katı artırır, plazma seviyelerini %45-60 oranında azaltır. Mirtazapinle yapılan tedaviye ilaç metabolizmasını endükleyen karbamazepin veya başka bir madde (örneğin, rifampisin veya fenitoin) eklendiğinde mirtazapin dozunu artırmak gerekebilir. Bu maddelerle gerçekleştirilen tedaviye son verildiğinde de mirtazapin dozunu azaltmak gerekebilir.
- Simetidinle eşzamanlı kullanıldığında, mirtazapinin yararlanımı %50'den fazla bir oranda artabilir. Simetidinle tedavinin başında mirtazapin dozu azaltılmalı, simetidinle tedavinin sonunda ise yeniden artırılmalıdır.

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanılması mirtazapinin farmakokinetiğini etkilememektedir:

- İnsanlarda eşzamanlı mirtazapin ile birlikte lityum, paroksetin, amitriptilin veya risperidon kullanımında herhangi bir klinik etki ya da değişiklik gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle çocuklarda Mirtazapin'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel Tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Klinikte, gebe kadınların tedavisiyle ilgili veri olmadığından, ULKAPİN gebelerde sadece kesin endikasyonunda ve risk/ yarar dengesi göz önünde bulundurularak verilebilir.

Laktasyon dönemi

Mirtazapin'in anne sütüne geçip geçmediği ile ilgili bilgiler, çocuğun karşılaşacağı riski ölçmek için yetersizdir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da mirtazapin tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verirken, emzirmenin bebek açısından faydası ve mirtazapin tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi çalışmalarında, köpekler ve sıçanlarda yapılan deneylerde klinik açıdan anlamlı etkiler bulunmamıştır. Sıçanlara ve tavşanlara insanlara önerilen dozun 17-20 katı dozda mirtazapin verildiğinde hiçbir teratojenik etki gözlemlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ULKAPİN, konsantrasyon ve uyanıklık durumunu bozabilir. Antidepresan tedavisi gören hastalar araba sürme ve makine kullanma gibi tehlike potansiyeli olan, uyanıklık ve konsantrasyon gerektiren işleri yapmaktan kaçınmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Depresyonlu hastalarda doğrudan hastalıkla ilgili bir takım semptomlar görülür. Bu yüzden bazen hangi semptomların hastalığa hangilerinin ULKAPİN tedavisine bağlı olduğundan emin olmak güç olabilir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Akut kemik iliği depresyonu (eozinofili, aplastik anemi, trombositopeni, granülositopeni) (Bakınız Uyarılar ve Önlemler).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: İştah ve kilo artışı.

Psikiyatrik hastalıkları:

Seyrek: Mani, ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyonlar, psikomotor huzursuzluk, kabuslar, kişide etki bırakan rüyalar

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Sersemlik, uyuklama/sedasyon, genelde tedavinin ilk haftaları içinde görülür. (NOT: Dozun azaltılması sedasyonun azalmasına yol açmaz fakat antidepresan etkinliği azaltabilir).

Seyrek: Konvulsiyon atakları, tremor, miyoklonüs, parestezi, huzursuz bacak sendromu, senkop, serotonin sendromu

Vasküler hastalıklar:

Seyrek: Ortostatik hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın olmayan: Oral hipestezi

Bilinmiyor: Ağız ödemi

Hepato-bilier hastalıkları:

Seyrek: Serum transaminaz aktivitelerinde artış.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Deri döküntüsü.

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar:

Seyrek: Ödem ve ödeme bağlı kilo artışı, enzim düzeylerinde artış.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz alımından sonra ULKAPİN'in klinik güvenliliği saptanmamıştır. Toksikite çalışmaları klinik olarak ilgili kardiyotoksik etkilerin ULKAPİN aşırı dozundan sonra görülmeyeceğini göstermiştir. Mirtazapin ile yapılan klinik çalışmalarda ilaç aşırı dozuna bağlı olarak aşırı sedasyon dışında doz aşımı ile ilgili olabilecek herhangi bir klinik etki gözlenmemiştir. Aşırı doz alımı halinde gastrik lavaj ve hayati fonksiyonların devamı için gerekli semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alfa-2 adrenerjik reseptör blokörleri
ATC kodu: N06AX11

Mirtazapin merkezi etkili bir presinaptik α -2 antagonisti olup noradrenerjik nörotransmisyonu artırır. 5-HT₂ ve 5HT₃ reseptörleri ile etkileşim yoluyla merkezi serotonin fonksiyonlarını düzenler. S(+) enantiyomerinin alfa 2 ve 5HT₂ reseptörlerini, R(-) enantiyomerinin ise 5-HT₃ reseptörünü bloke etmek suretiyle mirtazapin'in her iki enantiyomerinin de antidepresan etkisine katkıda olduğu kabul edilmektedir. Mirtazapin'in sedatif özelliklerinden H₁ antagonistik aktivitesi sorumludur. Mirtazapin genelde iyi tolere edilen bir ilaçtır. Pratik olarak antikolinergik aktivitesi yoktur ve terapötik dozlarda kardiyovasküler sistem üzerinde herhangi bir etki görülmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Terapötik doz aralığında mirtazapinin lineer bir farmakokinetiği vardır. Oral uygulamadan sonra iyi absorbe edilir ve plazma pik konsantrasyonuna 2 saat içinde ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 20-40 saattir. Sabit-durum plazma konsantrasyonuna 3-4 gün içinde çıkar. Dağılımın sabit durum toplam hacmi ortalama 4.5L/kg'dır.

Emilim:

Tabletlerin oral yoldan kullanılmasından sonra, etken madde mirtazapin hızla ve iyice absorbe olur (biyoyararlanım %50).

Dağılım:

2 saatte pik plazma düzeylerine ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %85'tir.

Biyotransformasyon:

Sabit plazma düzeylerine 3-4 gün sonra ulaşılır ve daha sonra birikim olmaz. Başlıca biyotransformasyon yolları demetilasyon ve oksidasyonu takiben konjugasyondur. Demetil metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve ana madde ile aynı farmakokinetik profile sahip olduğu zannedilmektedir.

Eliminasyon:

Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 saattir. 65 saate varan daha uzun yarılanma ömrü ile genç erkeklerde daha kısa yarılanma ömrüne rastlandığı olmuştur. Eliminasyon yarılanma ömrü günde tek doz uygulamasını mümkün kılar. Mirtazapin'in büyük bir kısmı metabolize olarak birkaç gün içinde idrar ve feçes ile atılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Önerilen dozlarda mirtazapin lineer bir farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği mirtazapin klirensini azaltabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değeri yetişkinlere göre daha büyüktür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası

Hidroksipropilselüloz SSL

Koloidal silikondioksit

Magnezyum stearat

Kaplama maddesi**

**Hipromelloz, polisorbat 80, titanyum dioksit, polietilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda opak PVC/PE/PVDC –Al blisterlerde 14 ve 28 film tablet halinde sunulmaktadır.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ULKAR İLAÇ PAZARLAMA LTD. ŞTİ.
Barbaros Bulvarı No: 76-78
34353 Beşiktaş/İSTANBUL
Tel: 0 212 259 74 90 (10 hat)
Faks: 0 212 258 87 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

223/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.03.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ