

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOLREM 45 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Mirtazapin45 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....39.34 mg

Sodyum hidrojen karbonat.....553.06 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Majör depresyon nöbetlerinin tedavisinde endikedir.

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 1 bardak suda (150 mL) eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

MOLREM gün içinde eşit olarak bölünmüş dozlarda bir sabah ve bir akşam verilebilir.

Mirtazapin genel olarak tedaviden 1-2 hafta sonra etkisini göstermeye başlar. Tedavi 4-6 ay boyunca ve semptomlar tamamen ortadan kalkıncaya değin sürdürülmelidir. Daha sonra

tedavi doz giderek azaltılarak kesilmelidir. Çekilme semptomlarına yol açmamak için mirtazapin tedavisine yavaş yavaş son verilmelidir. 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 yetmezliği

Mirtazapinin klerensi orta ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azalabilir (kreatinin klerensi <40 ml/min). Bu hasta kategorisine MOLREM reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.4). Mirtazapin 20–40 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir ve dolayısıyla günde tek doz uygulama için uygundur. Tercihen yatmadan önce, tek doz olarak alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Mirtazapinin klerensi karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalabilir. Bu azalma, özellikle de şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamış olduğundan, MOLREM'in bu hasta kategorisine reçete edilmesi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda MOLREM'in güvenlik ve etkinliği belirlenmediğinden, 18 yaşın altındaki çocukların MOLREM ile tedavisi önerilmez.

Geriatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Mirtazapine aşırı duyarlılık hallerinde kontrendikedir.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleriyle mirtazapinin birlikte kullanımı (bakınız bölüm 4.5).

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. Büyüme, gelişme, kognitif ve davranışsal gelişim açısından 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. Pazarlama sonrası periyotta, mirtazapin ile çoğu geri dönüşlü olmak üzere çok nadir fakat bazıları ölümcül olmak üzere agranülositoz olgusu bildirilmiştir. Ölüm ile sonlanan olguların tümünde hastalar 65 yaş üzerindedir. Hekimler, ateş, boğaz ağrısı, stomatit veya diğer enfeksiyon belirtilerine benzer semptomlara karşı dikkatli olmalı; benzer semptomlar görüldüğünde tedavi kesilmeli ve kan testleri yapılmalıdır.

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. Tedavi, nöbet gelişen hastalarda veya nöbet sıklığında artışa neden olduğunda kesilmelidir.
- Hepatik veya renal yetmezlik
- Kardiyak ileti 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 hipertrofinde olduğu gibi miktürasyon bozuklukları (Mirtazapin muskarinik reseptörlerin orta dereceli antagonisti olduğundan; mirtazapin kullanımına bağlı antikolinergik yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür).
- Akut dar-açılı glokom ve intra-oküler basınç artışı (Mirtazapin muskarinik reseptörlerin orta dereceli antagonisti olduğundan; mirtazapin kullanımına bağlı antikolinergik yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür).
- Diabetes mellitus

Diyabetli hastalarda, antidepresanlar glisemik kontrolü değiştirebilirler. İnsülin ve/veya hipoglisemiklerin doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir ve yakın takip önerilir.

- Akatizi/psikomotor huzursuzluk: Antidepresanların kullanımı, hoş olmayan veya rahatsız edici subjektif huzursuzluğun ve çoğu zaman oturma ya da hareketsiz durma yeteneğindeki kaybın eşlik ettiği, hareket etme ihtiyacıyla karakterize akatizi gelişimi ile ilişkilidir. Akatizinin en fazla görüldüğü dönem, tedavinin ilk birkaç haftasıdır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, antidepresan dozunun artırılması zararlı olabilir.

- Hiponatremi: Hiponatremi, mirtazapin kullanımlarında çok seyrek olarak bildirilmiştir. İleri yaştakiler veya hiponatremiye yol açtığı bilinen ilaçlar kullanan hastalar gibi risk altında olanlarda dikkatli olmak gerekir.

Ayrıca, tüm antidepresanlarda olduğu gibi aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Serotonin sendromu: Serotonerjik aktif maddelerle etkileşim: serotonin sendromu, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), diğer serotonerjik aktif maddelerle birlikte kullanıldığı zaman görülebilir (bakınız bölüm 4.5). Serotonin sendromu semptomları; hipertermi, rijidite, miyoklonus, vital belirtilerde olası hızlı dalgalanmalarla birlikte otonom instabilite; konfüzyon, irritabilite ve delirium ve koma yönünde ilerleyen aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir. Pazarlama sonrası deneyimde, yalnızca mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda serotonin sendromunun çok nadir olarak ortaya çıktığı görülmüştür (bakınız bölüm 4.8).
- 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. Mirtazapin, manik evreye giren herhangi bir hastada kesilmelidir.
- 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, halsizlik ve ajitasyon gibi yoksunluk belirtileri 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.

Sodyum Uyarısı

MOLREM her dozunda 7.3 mmol (167.9 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki etkin maddelerle eş zamanlı kullanılması kontrendikedir:

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

Aşağıdaki etkin maddelerle eş zamanlı 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. Bolum 4.4). Mirtazapin ile bu aktif maddeler birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalı ve yakın klinik takip gereklidir.
- İn 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 ve diğer sedatiflerin (özellikle antipsikotiklerin çoğu, antihistamin H 1 antagonistleri, opioidler) etkisini artırabilir. Bu ilaçlar mirtazapin ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.
- Varfarin ile tedavi olan hastalarda günde bir kez alınan 30 mg mirtazapin dozu, Uluslararası Normleştirilmiş 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 eş zamanlı kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekmektedir:

- CYP3A4 indükleyen karbamazepin ve fenitoin mirtazapin klerensini yaklaşık iki katı artırır, plazma seviyelerini sırasıyla %60 ve %45 oranında azalır. Mirtazapinle yapılan tedaviye ilaç metabolizmasını indükleyen karbamazepin veya başka bir madde (örneğin, rifampisin veya fenitoin) eklendiğinde mirtazapin dozunu arttırmak gerekebilir. Bu maddelerle gerçekleştirilen tedaviye son verildiğinde, mirtazapin dozunu azaltmak gerekebilir.
- Simetidinle eş zamanlı kullanıldığında, mirtazapinin yararlanımı %50'den fazla bir oranda artabilir. Simetidinle tedavinin başında mirtazapin dozu azaltılmalı, simetidinle tedavinin sonunda ise yeniden artırılmalıdır.
- İnsülin ve/veya hipoglisemiklerin doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir ve yakın takip önerilir.
- Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile eşzamanlı kullanımda mirtazapinin plazma doruk düzeyleri ve Eğri Altındaki Alan (EAA) değeri sırasıyla yaklaşık %40 ve %50 artırmıştır.

Aşağıdaki etkin maddelerle eş zamanlı kullanılması mirtazapinin farmakokinetiğini etkilememektedir:

- İnsanlarda eş zamanlı 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 18 yaşın altındaki çocuklarda mirtazapinin 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, MOLREM gebelerde sadece kesin endikasyonunda ve risk/ yarar dengesi göz önünde bulundurularak verilebilir.

Mirtazapinin gebe kadınlarda kullanılmasına ilişkin sınırlı veriler, artmış konjenital malformasyon riski göstermemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, klinik olarak anlamlı hiçbir teratojen etki göstermemiştir, ancak gelişimsel toksisite gözlenmiştir (bakınız bölüm 5.3). Gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olmak gerekmektedir. Eğer MOLREM doğuma veya doğumdan kısa bir süre öncesine kadar kullanılırsa, yeni doğanın, olası kesilme etkileri göz önünde bulundurularak doğumdan sonra izlenmesi önerilir.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmalarında ve insanlardaki sınırlı veriler, mirtazapinin anne sütüne çok az miktarlarda geçtiğini göstermiştir. Bebeğin emzirerek beslenmesi/beslenmemesi veya MOLREM tedavisine devam edilmesi/edilmemesi kararı, anne sütünün bebeğe faydası ve MOLREM tedavisinin anneye faydaları hesaba katılarak verilmelidir.

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

MOLREM, 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

Depresyondaki hastalarda hastalığın kendisi ile ilişkili birçok semptom ortaya çıkar. Bu nedenle bazen bu semptomların hastalığın kendisine mi ait olduğu yoksa MOLREM tedavisinin sonucu olarak mı geliştiğinin ayrıştırılması güçtür.

Somnolans, sedasyon, ağız kuruması, kilo artışı, iştah artışı, sersemlik ve yorgunluk, plasebo-kontrollü, randomize çalışmalarda, MOLREM ile tedavi edilen hastaların %5'inden fazlasında meydana gelen, en sık bildirilen advers olaylardır (aşağıya bakınız).

Hastalarda yapılan tüm plasebo-kontrollü, randomize çalışmalar (majör depresif bozukluk dışındaki endikasyonlarda yapılanlar dahil) MOLREM'in advers reaksiyonları bakımından değerlendirilmiştir. Meta-analizde, planlanan tedavi süresi en fazla 12 hafta olan ve günde 60 miligrama varan mirtazapin dozları verilen 1501 hastayla (134 kişi-yılı) plasebo verilen 850 hastanın (79 kişi-yılı) yer aldığı 20 çalışma ele alınmıştır. Bu çalışmaların uzatma dönemleri, plasebo tedavisiyle karşılaştırılabilirliğin devam ettirilmesi amacıyla alınmamıştır.

Aşağıda klinik çalışmalardaki mirtazapin tedavisi sırasında, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlam taşıyacak şekilde daha fazla görülen advers olaylarla, bizzat hastalar tarafından bildirilen advers olayların kategorize edilmiş insidanslar verilmiştir. Spontan bildirimlerden advers reaksiyonların sıklığı, bu olayların klinik araştırmalarda bildirim oranına dayanır. Plasebo-kontrollü, randomize çalışmalarda olmayan vakaların spontan bildirimlerinden mirtazapin ile advers reaksiyon sıklığı 'bilinmiyor' olarak sınıflandırılmıştır.

Klinik çalışmalar sırasında elde edilen verilerde mirtazapin tedavisi ile bildirilen istenmeyen etkiler sıklığa bağlı olarak aşağıdaki şekilde sıralanmıştır;

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 ediliyor).

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok seyrek: Kemik iliği depresyonu (granülositopeni, agranülositoz, aplastik anemi trombositopeni), eozinofili

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Kilo artışı¹, iştah artışı¹

Çok seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Anormal rüyalar, konfüzyon, anksiyete^{2,5}, uykusuzluk^{3,5}

Yaygın olmayan: Kabuslar², mani, ajitasyon², halüsinasyonlar, psikomotor huzursuzluk (akatizi, hiperkineziyi içermektedir).

Çok seyrek: İntihar düşüncesi⁶, intihar davranışı⁶

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Somnolans^{1,4}, sedasyon^{1,4}, baş ağrısı

Yaygın: Letarji¹, sersemlik, tremor

Yaygın olmayan: Parestezi², huzursuz bacak, senkop

Seyrek: Myoklonus

Çok seyrek: Konvülsiyonlar (travmalar), serotonin sendromu, oral parestezi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon²

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Bulantı³, diyare², kusma²

Yaygın olmayan: Oral hipoestezi

Çok seyrek: Ağızda ödem

Hepatobiliyer bozukluklar

Seyrek: Serum trans aminazlarında yükselme

Deri ve derialtı dokusu bozuklukları

Yaygın: Egzantem ²

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, büllöz dermatit, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz

Kas, iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: Artralji, miyalji, sırt ağrısı ¹

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin koşullar

Yaygın: Periferik ödem ¹, yorgunluk

1: Klinik çalışmalarda bu olaylar mirtazapin tedavisi sırasında, plasebo kullanılmasına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmüştür.

2: Klinik çalışmalarda bu olaylar mirtazapin tedavisi sırasında, plasebo kullanılmasına kıyasla daha sık görülmüştür, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3: Klinik çalışmalarda bu olaylar plasebo tedavisi sırasında, mirtazapin tedavisine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmüştür.

4: Dozun azaltılması genellikle, somnolans/sedasyonun daha az görülmesiyle sonuçlanmaz, ancak antidepresan etkinliğini riske atabilir.

5: Antidepresanlarla tedavi sırasında genel olarak, anksiyete ve uykusuzluk (depresyona ait semptomlar olabilen) gelişebilir veya şiddetlenebilir. Mirtazapin tedavisi sırasında anksiyete ve uykusuzluk gelişimi veya şiddetlenmesi bildirilmiştir.

6: Mirtazapin tedavisi sırasında veya tedavinin bırakılmasından sonra erken dönemde, intihar düşünceleri ve intihar davranışları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Klinik çalışmalar sırasındaki laboratuvar değerlendirmelerinde, transaminazlarda ve gamma-glutamiltransferazda geçici artışlar gözlenmiştir (ancak bunlara eşlik eden advers olaylar mirtazapin tedavisi sırasında, plaseboya eşlik edenlerden istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık görülmemiştir).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tek başına MOLREM doz aşımına ilişkin varolan deneyim semptomların genellikle hafif olduğunu göstermektedir. Merkezi sinir sistemi depresyonu ile birlikte oryantasyon bozukluğu ve uzamış sedasyon, beraberinde taşikardi ve hafif hiper ya da hipotansiyon bildirilmiştir. Bununla birlikte, özellikle karışık doz aşımalarında ve tedavi edici dozdan çok yüksek dozlarda daha ciddi (ölümü de içeren) sonuçlarla karşılaşma olasılığı vardır.

Doz aşımı olgularında yaşamsal işlevler için, uygun semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Aktif kömür veya gastrik lavaj da düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antidepresanlar

ATC Kodu: N06AX11

Mirtazapin'in etki mekanizması, majör depresif bozuklukların tedavisinde etkili diğer ilaçlar gibi bilinmemektedir.

Preklinik çalışmalardan elde edilen veriler, mirtazapinin merkezi noradrenerjik ve serotonerjik aktiviteyi arttırdığını göstermektedir. Bu çalışmalar mirtazapinin merkezi presinaptik α -2 adrenerjik inhibitör otoreseptör ve heteroreseptörlerde antagonistik etkisi olduğunu göstermiş; bu etkinin de merkezi noradrenerjik ve serotonerjik aktivitede artışa neden olduğu varsayılmıştır.

Mirtazapin 5-HT₂ ve 5HT₃ reseptörlerinin güçlü antagonistidir. 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörleri için belirgin bir afinitesi yoktur. S(+) enantiyomerinin α -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 histamine (H1) reseptörlerinin güçlü antagonistidir. Bu özelliği mirtazapinin belirgin sedatif etkisini açıklayabilir.

Mirtazapin periferik (α)1 adrenerjik reseptörler üzerindeki orta dereceli antagonistik etkisi nedeni ile bazen ortostatik hipotansiyona neden olabilir.

Histamin H1-antagonistik etkisi, mirtazapinin sedatif etkisi ile ilişkilidir. Mirtazapinin antikolinerjik etkisi çok azdır ve tedavi edici dozlarda pratik olarak kardiyovasküler sisteme etkisi yoktur.

Pediyatrik populasyon

Majör depresif bozukluğu olan (n=259) 7 ila 18 yaşları arasındaki çocuklarda yapılan plasebo kontrollü, çift kör, iki randomize çalışmada ilk 4 hafta esnek doz kullanımının ardından 4 hafta da sabit doz kullanılması (15, 30 veya 45 mg mirtazapin) birincil ve tüm ikincil sonlanım noktaları üzerinde plasebodan farklı anlamlı farklılıklar göstermemiştir. Belirgin kilo artışı (%7) plasebo kolundaki %5.7'lik orana kıyasla mirtazapin ile tedavi edilen hastaların %48.8'inde görülmüştür. Ürtiker (%11.8'e karşı %6.8) ve hipertrigliseridemi (%2.9'a karşı %0) yaygın görülen yan etkilerden olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Terapötik doz aralığında mirtazapinin lineer bir farmakokinetiği vardır. Oral uygulamadan sonra iyi absorbe edilir ve plazma doruk konsantrasyonuna 2 saat içinde ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 20-40 saattir. Sabit-durum plazma konsantrasyonuna 3-4 gün içinde ulaşır.

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). Tok karnına alınması mirtazapin emilim hızını ve derecesini minimum düzeyde etkiler ve doz ayarlaması gerektirmez.

Dağılım:

2 saatte doruk plazma düzeylerine ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı 0.01-10 µg/ml konsantrasyon aralığında yaklaşık %85'tir.

Biyotransformasyon:

Mirtazapin oral uygulamayı takiben tamamen metabolize olur. Kararlı durum düzeylerine, %50 birikimle (birikim oranı:1.5) 5 gün içinde ulaşır. Başlıca biyotransformasyon yolları demetilasyon ve hidrosilasyonu takiben glukuronid konjugasyondur. İn vitro bulgular 8-hidroksi metabolitin oluşumunda sitokrom CYP2D6 ve CYP1A2'nin rol oynadığını, buna karşılık CYP3A4 'ün de N-desmetil ve N-oksit metabolitlerin oluşumundan sorumlu olduğunu göstermektedir.

Demetil metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve ana madde ile aynı farmakokinetik profile sahip olduğu zannedilmektedir.

Eliminasyon:

Mirtazapinin büyük bir kısmı metabolize olarak birkaç gün içinde idrar (%75) ve feçes (%15) ile atılır. Konjuge olmayan bazı metabolitler farmakolojik aktiviteye sahiptir; ancak, plazmada çok düşük düzeylerde bulunurlar. (-) enantiyomerinin eliminasyon yarı ömrü, (+) enantiyomerden yaklaşık iki katı kadar daha uzundur; bu nedenle, (+) enantiyomerin 3 katı daha yüksek plazma düzeylerine ulaşır. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

15-80 mg doz aralığında mirtazapin lineer bir farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Orta şiddette (10 ml/dak \leq kreatinin klerensi \leq 40 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) böbrek yetersizliği olan hastalarda, 15 miligramlık tek bir oral mirtazapin dozunun verilmesinden sonra, mirtazapin klerensi, normal olan insanlarınkine kıyasla sırasıyla %30 ve %50 azalmıştır. Mirtazapinin ortalama plazma konsantrasyonu sırasıyla %55 ve %115 yükselmiştir. Orta derecede böbrek yetersizliği (40 ml/dak \leq kreatinin klerensi < 80 ml/dakika) olan hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda 15 miligramlık tek bir oral mirtazapin dozunu izleyen mirtazapin klerensinin, karaciğer fonksiyonu normal olan insanlara kıyasla yaklaşık %35 azaldığı görülmüştür. Plazmadaki ortalama mirtazapin konsantrasyonunun yaklaşık %55 yükseldiği görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda MOLREM'in güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Mirtazapinin çeşitli yaşlardaki bireylerde (yaş aralığı: 25-74) 7 gün süreyle oral yoldan 20 mg/gün dozunun uygulanmasından sonraki klerensi, yaşlılarda gençlere oranla azalmıştır. Bu fark erkeklerde çok belirgindir ve klerens yaşlı erkeklerde genç erkeklere oranla %40 daha düşüktür. Buna karşılık klerens yaşlı kadınlarda genç kadınlara oranla sadece %10 düşük bulunmuştur. Yaşlı hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Cinsiyet:

Eliminasyon yarı ömrü, her yaştaki kadınlarda erkeklere oranla daha uzundur (kadınlarda 37 saat, erkeklerde 26 saat).

5.3. Klinik öncesi veriler

Geleneksel güvenlik 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

Sodyum klorür

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Peg 6000

P.V.P.K-30

Sukraloz (E955)

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambaljanır.

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

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/12

Zeytinburnu /İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 83 05

Faks: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

236/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

06.02.2012