

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMERON oral solüsyon 15 mg/ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Mirtazapin.....15 mg/ml

Yardımcı madde(ler):

Maltitol sıvısı..... 700 mg/ml

Etanol..... %0.3 v/v

Sodyum benzoat (E211)..... 1.2mg/ml

Sakarin sodyum (E954)..... 1.2mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon

Karakteristik limon-portakal kokulu berrak, renksiz-saman rengi sulu solüsyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Majör depresif bozukluk ataklarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler:

Etkili günlük doz genelde 15 ve 45 mg arasındadır; başlangıç dozu 15 ya da 30 mg'dır. Mirtazapin genel olarak tedaviden 1-2 hafta sonra etkisini göstermeye başlar. Yeterli dozdaki tedavi, 2-4 hafta içinde olumlu yanıtı açmalıdır. Yeterli yanıt alınmadığı durumlarda, doz en yüksek doza kadar artırılabilir. Daha sonraki 2-4 haftada yanıt alınmaz ise tedavi kesilmelidir.

Depresyonlu hastalar, semptomların tamamen ortadan kalktığından emin olabilmek için en az 6 ay olmak üzere yeterli bir dönem boyunca tedavi edilmelidir.

Çekilme semptomlarına yol açmamak için mirtazapin tedavisine yavaş yavaş son verilmesi önerilmektedir (bakınız bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Mirtazapin 20-40 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir ve dolayısıyla

günde tek seferlik uygulama için uygundur. Tercihen yatmadan önce tek seferlik gece dozu olarak tatbik edilmelidir. REMERON gün içerisinde bölünmüş dozlar şeklinde de alınabilir (sabah bir sefer ve akşam bir sefer). Eğer bölünmüş olarak alınan dozlar eşit değil ise yüksek doz gece alınmalıdır.

Solüsyon, bir bardak su içinde ağızdan alınır. İlaç tercihen gece yatmadan önce kullanılmalıdır. Sabah ve gece olmak üzere ikiye bölünmüş dozlar olarak da kullanılabilir. Bu durumda gece dozu daha yüksek olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Mirtazapinin klerensi orta ila şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azalabilir (kreatinin klerensi <40 ml/dak). Bu tür hastalara REMERON reçete edilirken, bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Mirtazapinin klerensi karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalabilir. Bu azalma, özellikle de şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu durum karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

REMERON, etkililiği kısa dönem iki klinik çalışmada gösterilmediğinden (bakınız bölüm 5.1) ve güvenlik kaygıları nedeniyle (bakınız bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1), çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Önerilen doz yetişkinler ile aynıdır. Yaşlılarda doz artımı, tatminkar ve güvenilir bir yanıtın alınabilmesi için yakın gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

Şişenin hazırlanması

Vidalı kapağın şişeden çıkarılması

Kapak aşağı doğru bastırılırken aynı zamanda saat yönünün tersine çevrilmelidir. İlk olarak kapağa takılmış kilit kırılacaktır; daha sonra bastırılan ve çevrilen kapak açılacaktır. Bu işlem dönen kapağın en üstünde, sembolik talimatlar halinde verilmiştir.

Doz pompasının şişeye takılması

Plastik poşetinden pompa çıkarılmalıdır ve açılan şişenin içine plastik tüp dikkatlice sokularak şişenin üstüne takılmalıdır. Şişenin üzerindeki pompaya bastırılmalı ve şişenin üstüne sıkıca kenetlenene kadar pompa çevrilmelidir. Klik sesi duyulduktan sonra, pompa sıkıştırılarak yerine tam olarak oturduğundan emin olunmalıdır.

Doz pompasının oral solüsyonun alınması için kullanılması

Pompa başının iki pozisyonu vardır ve nazikçe saat yönünün tersine (kilitli olmayan pozisyon) ve saat yönüne (kilitli pozisyon) çevrilebilir. Kilitli pozisyonda, pompa başı aşağı doğru bastırılmaz ve oral solüsyon çıkartılamaz. Kilitli olmayan pozisyon oral solüsyonun çıkartılabilmesi için normal pozisyonudur. Nazikçe pompa başı daha fazla

dönmeyene kadar (bir çeyrek dönüş civarında) saat yönünün tersine çevrilmelidir; daha sonra pompa kullanıma hazırdır.

Oral solüsyonun dozlanması

Dozlama için pompanın hazırlanması

Pompaya ilk bastırmadan, oral solüsyonun doğru miktarı alınamaz. Bu nedenle, pompa başı üç kez tam olarak aşağı doğru bastırılarak hazırlanmalıdır; pompadan ilk pompalama ile çıkan oral solüsyon atılmalıdır. Ondan sonra her pompa doğru dozu (1 ml etkin madde mirtazapinin 15 mg'ını içerir) verecektir.

Normal doz için pompa kullanımı

Şişe masa üzeri gibi düz bir yüzeye koyulmalıdır. Açılan pompa başının altına bir bardak su koyulmalı ve pompa başına, sabit, sakin, devamlı hareketle (çok yavaş olmasın) durana kadar bastırılmalıdır. Sonra pompa başı serbest bırakılabilir ve pompa daha sonraki dozlar için hazırdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. 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 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 gerekir.

REMERON, 18 yaş üstündeki hastalarda görülen majör depresif bozukluğun tedavisinde endikedir.

Pediyatrik popülasyon:

REMERON, çocukların ve 18 yaş altındaki ergenlerin tedavisinde kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda, antidepresanlarla tedavi edilen çocuk ve ergenlerde plasebo ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında, intihar ile ilgili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanca davranışlar (saldırganlık, asilik ve öfke) daha sık gözlenmiştir. Eğer klinik gereksinime dayalı tedavi kararı alınır, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkması açısından yakından izlenmelidir. Ayrıca çocuk ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma, bilişsel ve davranış gelişimi ile ilgili uzun süreli güvenilirlik verisi eksiktir.

İntihar/ intihar düşünceleri veya klinik olarak kötüleşme:

Depresyon, intihar etme düşüncesinde artış, kendine zarar verme ve intihar (intihar ile ilişkili olaylar) riskiyle ilişkilidir. Bu risk önemli ölçüde remisyon meydana gelene kadar devam eder. İyileşme, tedavinin ilk haftaları ya da sonrasında meydana gelebileceği için, hastalar böyle bir iyileşme olana kadar yakın olarak takip edilmelidir. Genel klinik tecrübeye göre intihar etme riski iyileşmenin ilk evrelerinde artabilir.

İntihar bağlantılı bir olay öyküsü olan hastalar veya tedavinin başlamasından önce önemli derecede intihar düşüncesi olan hastaların, intihar düşünceleri veya intihara kalkışma riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu hastaların tedavi süresince dikkatlice izlenmeleri gerekmektedir. Psikiyatrik rahatsızlıkları olan yetişkin hastalarda, antidepresanlarla plasebo-kontrollü klinik deneylerin meta-analizi, 25 yaşın altındaki hastalarda plasebo kullanımıyla kıyaslandığında, intihar davranışı riskinin daha da artmış olduğunu göstermiştir.

Hastaların ve özellikle yüksek risk altında olanların yakından izlenmesine, özellikle antidepresan tedavisinin ilk başlarında ve doz değişikliklerinde devam edilmelidir. Hastalar (ve hastaların bakıcıları), herhangi bir klinik kötüleşme, intiharla ilgili bir davranış ya da düşünce ve daha önce davranışta görülmeyen değişikliklerin gözlenmesi konusunda her an tetikte olmalı ve bu semptomların herhangi birisi fark edilirse hemen medikal yardım istenmelidir.

İntihar olasılığına bağlı olarak, özellikle tedavinin başlangıcında, hastayı iyi takip ederek hastadaki doz aşımı riskini azaltabilmek için sadece az miktarda REMERON film kaplı tablet verilmelidir.

Kemik iliği depresyonu:

REMERON tedavisi sırasında, genelde granülositopeni ya da agranülositoz şeklinde kendini gösteren kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. REMERON ile yapılan klinik çalışmalar sırasında nadir de olsa geri dönüşlü agranülositoz bildirilmiştir. Pazarlama sonrası periyotta, REMERON 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. Hekim, ateş, boğaz ağrısı, stomatit veya diğer enfeksiyon belirtilerine karşı dikkatli olmalı, benzer semptomlar görüldüğünde tedavi kesilmeli ve kan testleri yapılmalıdır.

Sarılık:

Sarılık görüldüğünde tedavi kesilmelidir.

İzlemeye gerek duyulan durumlar:

Düzenli ve yakın izleme birlikte doz ayarlamasının hastalarda dikkatli yapılması gereken durumlar:

- Epilepsi ve organik beyin sendromu: Klinik deneyimler, diğer antidepresanlar ile olduğu gibi, mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda da epileptik nöbetlerin nadir olduğunu gösterse de REMERON nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatlice uygulanmalıdır. Tedavi, nöbet gelişen hastalarda veya nöbet sıklığında artışa neden olduğunda kesilmelidir.
- Hepatik yetmezlik: 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 ise yaklaşık %55 yükseldiği görülmüştür.
- Renal yetmezlik: Orta şiddette (kreatinin klerensi<40 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klerensi≤10 ml/dak) 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 (kreatinin klerensi<80 ml/dak) olan hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

- İleti bozuklukları, angina pektoris ve yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü gibi kardiyak hastalıklar: Normal önlemler alınmalı ve birlikte kullanılan ilaçlar dikkatle uygulanmalıdır.
- Düşük kan basıncı
- Diabetes mellitus: Diyabetli hastalarda, antidepresanlar glisemik kontrolü değiştirebilirler. İnsülin ve/veya hipoglisemiklerin doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir ve yakın takip önerilir.

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, aşağıdaki durumlar dikkate alınmalıdır:

- Şizofreni veya diğer psikotik bozuklukları olan hastalara antidepresan ilaçlar verildiğinde, psikotik semptomlar kötüleşebilir; paranoid düşünceler şiddetlenebilir.
- Bipolar bozukluğun depresif fazının tedavisi sırasında, manik faza geçiş görülebilir. Mani/hipomani öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir. Mirtazapin, manik evreye giren herhangi bir hastada kesilmelidir.
- REMERON bağımlılık yapmamakla birlikte, pazarlama sonrası deneyim, uzun süreli kullanımdan sonra tedavinin ani kesilmesinin bazen geri çekilme semptomlarına yol açabileceğini göstermiştir. Geri çekilme reaksiyonlarının çoğu hafif şiddette ve kendini sınırlayan biçimdedir. Geri çekilme semptomları arasında en sık bildirilenler, sersemlik, ajitasyon, anksiyete, baş ağrısı ve bulantıdır. Bunlar geri çekilme semptomları olarak bildirilmiş olmasına karşın, bu semptomların altta yatan hastalığa ait olabileceği düşünülmelidir. Bölüm 4.2’de tavsiye edildiği gibi, mirtazapin tedavisinin azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.
- (REMERON’un antikolinergik etkisi çok zayıf olduğundan sorun yaşanma olasılığı çok az olmakla birlikte) Prostat hipertrofisi gibi idrar yapma bozuklukları olan hastalar ve akut dar açılı glokom ve göz içi basınç artışı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- 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.
- Mirtazapinin pazarlama sonrası kullanımı sırasında QT uzaması, Torsades de Pointes, ventriküler taşikardi ve ani ölüm vakaları rapor edilmiştir. Bu raporların çoğu doz aşımıyla ilişkili veya QT uzaması için diğer risk faktörlerine (QTc’yi uzatan ilaçların eş zamanlı kullanımı dahil) sahip hastalarla ilgili olmuştur (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.9). Remeron, bilinen kardiyovasküler hastalığı ya da ailesinde QT uzama öyküsü bulunan hastalara ve QTc aralığını uzattığı düşünülen diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım için reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Hiponatremi:

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

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, iritabilite ve delirium ve koma yönünde ilerleyen aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir. Bu etkin maddelerin mirtazapinle kombinasyonu sırasında dikkatli olunması önerilir ve daha yakın klinik izlem gerekir. Bu gibi olaylar meydana geldiğinde REMERON ile tedavi sonlandırılmalıdır ve destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır. Pazarlama sonrası deneyimde, yalnızca REMERON ile tedavi edilen hastalarda serotonin sendromunun çok nadir olarak ortaya çıktığı görülmüştür (bakınız bölüm 4.8).

Yaşlılar:

Yaşlılar, özellikle istenmeyen etkileri açısından antidepresanlara karşı daha duyarlıdır. REMERON ile yapılan klinik çalışmalar sırasında yaşlı hastalarda diğer yaş gruplarına oranla daha sık istenmeyen etki bildirilmemiştir.

Maltitol sıvısı:

Bu tıbbi ürün maltitol sıvısı içermektedir. Fruktoz intoleransı gibi nadir görülen kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Etanol:

Bu tıbbi ürün, günlük dozda 100 mg'dan az olacak şekilde, az miktarda etanol içermektedir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her 15 mg dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Tabletten oral solüsyona geçiş:

Oral solüsyon ve tablet arasında, farmakokinetik özellikler açısından hafif düzeyde farklılıklar vardır; bu farkın klinik önemi olmamasına karşın, tabletten oral solüsyona geçilirken dikkatli olunmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

- Mirtazapin MAO inhibitörleri ile eşzamanlı olarak ya da MAO inhibitör tedavisi kesilmesinden sonraki iki hafta içinde verilmemelidir. Mirtazapinle tedavi edilen hastalar MAO inhibitörleriyle tedavi edilmeden önce aradan yaklaşık iki hafta geçmelidir (bkz bölüm 4.3).

Ayrıca, selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinde (SSRI) olduğu gibi diğer serotonerjik etkin maddelerin (L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, metilen mavisi, SSRI, venlafaksin, lityum ve St. John'sWort – *Hypericum perforatum*, sarı kantaron – preparatları) birlikte kullanılması, serotonin ile ilişkili etkilerin insidansını yükseltebilir (serotonin sendromu: bkz bölüm 4.4).

- Mirtazapin benzodiazepinlerin ve diğer sedatiflerin (özellikle antipsikotiklerin çoğu, histamin H₁ antagonistleri, opioidler) etkisini artırabilir. Bu ilaçlar mirtazapin ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır. Bu etkin maddelerin mirtazapinle

kombinasyonu sırasında dikkatli olunması önerilir ve daha yakın klinik izlem gerekir.

- Mirtazapin alkolün merkezi sinir sistemi (MSS) depresan etkisini artırabilir. Bu nedenle mirtazapin kullanırken hastalara alkollü içeceklerden kaçınmaları önerilmelidir.

- Günde tek doz 30 mg mirtazapin, varfarin ile tedavi edilen hastalarda INR düzeyinde küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı artışa yol açmıştır. Daha yüksek dozda mirtazapinin daha belirgin bir etkiye yol açması göz ardı edilemez. Varfarin ve mirtazapin eşzamanlı kullanımında hastalarda INR izlenmesi önerilmektedir.

-QT uzaması ve/veya ventriküler aritmiler (örn. Torsades de Pointes) için risk, QTc aralığını uzatan ilaçların (örn., bazı antipsikotikler ve antibiyotikler) eş zamanlı kullanımı sırasında ve mirtazapin doz aşımı durumunda artabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

- CYP3A4 indükleyicileri olan karbamazepin ve fenitoin ile mirtazapin klerensi yaklaşık iki kat artar, ortalama plazma mirtazapin konsantrasyonları sırasıyla %60 ve %45 oranında azalır. Karbamazepin ya da diğer hepatik metabolizma indükleyicileri (rifampisin gibi) mirtazapin tedavisine eklendiğinde, mirtazapin dozunun artırılması gerekebilir. Bu ilaçlar ile tedavi kesildiğinde, mirtazapin dozunun azaltılması gerekebilir.

- Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile eşzamanlı kullanımda mirtazapinin plazma doruk düzeyleri ve Eğri Altındaki Alan (EAA) değeri sırasıyla yaklaşık %40 ve %50 artmıştır.

- Simetidin (CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4'ün zayıf inhibitörü) ile birlikte mirtazapin kullanıldığında mirtazapinin ortalama plazma konsantrasyonu %50'den daha fazla artabilir. Dikkatlice uygulanmalı ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri, HIV proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin, simetidin veya nefazodon ile mirtazapin eşzamanlı kullanıldığında doz azaltılmalıdır.

- Etkileşim çalışmaları, risperidon, paroksetin, amitriptilin veya lityum ile mirtazapinin eş zamanlı kullanımı üzerine hiçbir farmakokinetik etki belirtmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda mirtazapinin klerensi azalabildiğinden, bu hasta grubunda mirtazapinin doz ayarlamaları gerekli olabilir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda endikasyonu olmadığından herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Mirtazapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli kontrollü çalışma mevcut değildir. Doktorlar, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınları etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları konusunda yönlendirmelidir.

Gebelik dönemi

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 REMERON doğuma veya doğumdan kısa bir süre öncesine kadar kullanılırsa, yenidoğanın, olası kesilme etkileri göz önünde bulundurularak doğumdan sonra izlenmesi önerilir.

Epidemiyolojik veriler gebelikte, özellikle gebeliğin son zamanlarında, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) kullanımının yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) riskini arttırabileceğini göstermektedir. PPHN ve mirtazapin kullanımı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, etkilenen mekanizmadaki (serotonin konsantrasyonlarında artış) potansiyel risk göz ardı edilemez.

REMERON oral solüsyon 15 mg/ml gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Mirtazapinin üreme yeteneği/fertilite üzerine yapılmış herhangi bir çalışma verisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REMERON araç ve makine kullanma yeteneğini hafif veya orta derecede etkilemektedir. REMERON, konsantrasyonu ve uyanıklığı bozabilir (özellikle tedavinin başlangıç evresinde). Hastalar, motorlu araç veya hareketli makinelerin kullanımı gibi dikkat ve iyi konsantrasyon gerektiren potansiyel tehlikeli işlerden kaçınmalıdır.

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 REMERON tedavisinin sonucu olarak mı geliştiğinin ayrıştırılması güçtür. Somnolans, sedasyon, ağız kuruması, kilo artışı, iştah artışı, sersemlik ve yorgunluk, plasebo-kontrollü, randomize çalışmalarda, REMERON 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) REMERON'un 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.

Klinik çalışmalarda REMERON tedavisi sırasında, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlam taşıyacak şekilde daha fazla görülen advers olaylarla, bizzat hastalar tarafından bildirilen advers olayların kategorize edilmiş insidanslarını göstermektedir. 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.

REMERON kullanıcılarında bildirilmiş olan advers ilaç reaksiyonlarının listesi, aşağıda verilmektedir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

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

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

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Kilo artışı¹, iştah artışı¹

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

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

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

Seyrek: Saldırganlık

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi⁶, intihar davranışı⁶

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans^{1,4}, sedasyon^{1,4}, başağrısı

Yaygın: Letarji¹, sersemlik, tremor

Yaygın olmayan: Parestezi², huzursuz bacak, senkop

Seyrek: Myoklonus

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar (travmalar), serotonin sendromu, oral parestezi, dizartri

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon²

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Bulantı³, diyare², kusma², konstipasyon¹

Yaygın olmayan: Oral hipoestezi

Seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Ağızda ödem, tükürük salgısında artış

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Serum trans aminazlarında yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ekzantem²

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, bülloz dermatit, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, sırt ağrısı¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem¹, yorgunluk

Bilinmiyor: Genel ödem, lokal ödem, uyurgezerlik

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

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

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

⁴ Not: 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 REMERON tedavisi sırasında, plaseboya eşlik edenlerden istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık görülmemiştir).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda yaygın olarak kilo kaybı, kurdeşen ve hipertrigliseridemi (aynı zamanda bakınız bölüm 5.1) gibi advers olaylar gözlemlenmiştir.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yalnızca REMERON doz aşımına ilişkin deneyim, semptomların genellikle hafif olduğunu göstermektedir. Merkezi sinir sistemi depresyonu ile birlikte oryantasyon bozukluğu ve uzamış sedasyon, beraberinde taşikardi ve 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. Bu vakalarda QT uzaması ve Torsades de Pointes de bildirilmiştir.

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

Pediyatrik hastalarda doz aşımı durumunda yukarıda yetişkinler için anlatılan uygun tedbirler alınmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC kodu: N06AX11

Mirtazapin, merkezi noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmitter iletimini artıran, merkezi etkili bir presinaptik α_2 antagonistidir. Serotonerjik nörotransmisyon artışı, özellikle 5-HT₁ reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir çünkü mirtazapin hem 5-HT₂ hem de 5-HT₃ reseptörlerini bloke eder. Mirtazapinin her iki enantiomerinin de antidepresif etkiye katkıda bulunduğu kabul edilmektedir; S(+) enantiomeri α_2 ve 5-HT₂ reseptörlerini, R(-) enantiomeri 5-HT₃ reseptörlerini bloke eder.

Histamin H₁-antagonistik etkisi mirtazapinin sedatif etkisi ile ilişkilidir. Mirtazapinin antikolinerjik etkisi pratik olarak yoktur ve tedavi edici dozlarda kardiyovasküler sistem üzerinde yalnızca sınırlı etkisi (örn: ortostatik hipotansiyon) vardır.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 7 – 18 arasında değişen ve majör depresif bozukluğu olan çocuklarda (n=259) esnek doz kullanılarak yapılan ve ilk 4 hafta boyunca 15-45 mg mirtazapin, sonraki 4 hafta boyunca 15, 30 veya 45 mg mirtazapin verilen; çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize iki çalışmada, mirtazapinle plasebo arasında primer ve tüm sekonder sonlanım noktaları bakımından istatistiksel anlama sahip hiçbir fark ortaya konulamamıştır. Plasebo verilen çocukların %5.7'sine karşılık REMERON verilen

çocukların %48.8'inde istatistiksel anlama sahip (%7 veya daha fazla) kilo artışı gözlenmiştir. REMERON grubunda kurdeşen (%6.8'e karşılık %11.8) ve hipertrigliseridemi de (%0'a karşılık %2.9), plasebo grubundakinden daha fazla görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

REMERON ağızdan alındıktan sonra etkin madde mirtazapin, hızla ve iyi biçimde emilir (biyoyararlanımı ~ %50). Gıda alımının mirtazapinin farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur.

Dağılım:

Plazma doruk konsantrasyonuna yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Mirtazapinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %85'tir.

Biyotransformasyon:

Mirtazapin yaygın biçimde metabolize olur ve birkaç günde idrar ve feçes ile atılır. Temel biyotransformasyon yolları demetilasyon ve oksidasyondur. Ardından konjugasyon gelmektedir. İnsan karaciğer mikrozomlarından elde edilen *in vitro* verilere göre, mirtazapinin 8-hidroksi metabolitinin oluşumunda sitokrom P450 enzimlerinden CYP2D6 ve CYP1A2, N-demetil ve N-oksit metabolitlerinin oluşumunda CYP3A4 enzimi görev almaktadır. Demetil metaboliti farmakolojik olarak aktif olup, ana bileşik ile aynı farmakokinetik özelliklere sahiptir.

Mirtazapinin klerensi böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde azalabilir.

Eliminasyon:

Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 saattir; 65 saate dek süren daha uzun yarılanma ömrü değerleri nadiren bildirilmiştir ve genç erkeklerde daha kısa yarılanma ömrü izlenmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü günde tek doz kullanıma uygundur. Kararlı kan konsantrasyonuna 3-4 gün sonra ulaşılır ve bundan sonra birikim olmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Mirtazapinin farmakokinetiği önerilen doz aralığında doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, karsinojenisite veya genotoksisite çalışmalarının sonuçları temel alındığında insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır. Sıçan ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmalarında, herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda, insandaki maksimal terapötik maruziyetin iki katı sistemik maruziyete implantasyon-sonrası fötüs kaybında artış, yavruların doğum ağırlığında azalma ve laktasyonun ilk üç günü sırasında hayatta kalan yavru sayısında azalma eşlik etmiştir.

Mirtazapin, bir dizi gen mutasyonu ve kromozomal ve DNA hasarı testlerinde

genotoksisite göstermemiştir. Sıçan karsinogenite çalışmasında bulunan tiroid bezi tümörleri ve fare karsinogenite çalışmasında bulunan hepatosellüler neoplazmanın, hepatik enzim indükleyicilerinin yüksek dozları ile uzun süreli tedavi ile ilişkili, türe özgü ve nongenotoksik yanıtlar olduğu düşünülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-metionin
Sodyum benzoat (E211)
Sodyum sakarin (E954)
Sitrik asit monohidrat (E330)
Gliserol (E422)
Sıvı maltitol
Mandalina portakal aroması (etanol içerir)
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Oral solüsyon su dışındaki sıvılarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay
Şişe kapağı açıldıktan sonra 6 hafta.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

REMERON oral solüsyon 25 C°'nin altında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj, 66 ml REMERON oral solüsyon (15 mg/ml) içeren bir kahverengi (tip III) cam şişe ve bir doz pompası içerir.

REMERON oral solüsyon şişesinin, çocukların açamayacağı özellikte, döndürülerek açılan bir kapağı vardır. Kapak tersine döndürülerek kapağın mühürü kırılır. Pompa mühürlü plastik koruyucuda bulunmaktadır.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

7 RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri
No:127 B Blok Kat:8
Esentepe 34394 İSTANBUL

Tel: (0212) 336 10 00

Fax: (0212) 215 27 33

8 RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/22

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.07.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ