

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOLREM 30 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Mirtazapin .....30 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....39,34 mg

Sodyum hidrojen karbonat.....559,32 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 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.

Yoksunluk 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. MOLREM gün içerisinde ikiye bölünmüş dozlar şeklinde de alınabilir (sabah bir sefer ve akşam bir sefer). Eğer bölünmüş olarak alınan dozlar eşit değil ise yüksek doz gece alınmalıdır.

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

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek yetmezliği**

Mirtazapinin klerensi orta ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azalabilir (kreatinin klerensi <40 ml/dak). Bu hasta kategorisine MOLREM reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

### **Karaciğer yetmezliği**

Mirtazapinin klerensi karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalabilir. Bu durum, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmadığından özellikle bu hasta grubu olmak üzere karaciğer yetmezliği bulunan hastalara MOLREM reçete edilirken bu azalma göz önünde bulundurulmalıdır. (bakınız bölüm 4.4).

### **Pediyatrik popülasyon**

Mirtazapinin, kısa dönem iki klinik çalışmada etkililiği gösterilmediğinden (bakınız bölüm 5.1) ve güvenlilik kaygıları nedeniyle (bakınız bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1), çocuklar ve 18 yaşından küçük adölesanlarda kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.4).

### **Geriatrik popülasyon**

Önerilen dozlar yetişkinler ile aynıdır. Yaşlılarda doz artırımını, yeterli ve güvenilir bir yanıtın alınabilmesi için yakın gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya bölüm 6.1’de listelenen 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 edicilerle yakinen izlenmesi gereklidir.

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

MOLREM çocukların ve 18 yaş altındaki adölesanların 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 (ağırlıklı olarak saldırganlık, asilik ve öfke) daha sık gözlenmiştir. Eğer, yine de klinik gereksinime dayalı olarak, tedavi kararı alınırsa, hasta intihar

semptomlarının ortaya çıkması açısından yakından izlenmelidir. Ayrıca çocuk ve adolesanlarda büyüme, olgunlaşma, bilişsel ve davranış gelişimi ile ilgili uzun süreli güvenilirlik verisi eksiktir.

**İntihar/intihar düşünceleri veya klinik 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 gelemebileceği için, hastalar böyle bir iyileşme olana kadar yakından takip edilmelidir. Genel klinik tecrübeye göre intihar riski iyileşmenin ilk evrelerinde artabilir.

İntihar bağlantılı bir olay öyküsü olan hastaların veya tedavinin başlamasından önce önemli derecede intihar düşüncesi olan hastaların, intihar düşünceleri veya intihara kalkışma riskinin yüksek olduğu bilinmektedir ve bu hastaların tedavi süresince dikkatlice izlenmeleri gerekmektedir. Psikiyatrik rahatsızlıkları olan yetişkin hastalarda, antidepresanlarla plasebo-kontrollü klinik çalışmaların 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 MOLREM tablet verilmelidir.

**Kemik iliği depresyonu:**

Mirtazapin tedavisi sırasında, genelde granülositopeni ya da agranülositoz şeklinde kendini gösteren kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. 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 yaşın üzerindedir. Hekim, ateş, boğaz ağrısı, stomatit veya diğer enfeksiyon belirtilerine karşı dikkatli olmalıdır; böyle 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 tedavisi sırasında epileptik nöbetlerin nadir olduğunu gösterse de MOLREM nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatlice uygulanmalıdır. Tedavi, nöbet gelişen hastalarda veya nöbet sıklığında artışa neden olduğunda kesilmelidir.
- Karaciğer yetmezliği: Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda 15 mg'lık 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.
- Böbrek yetmezliği: Orta şiddette (kreatinin klerensi < 40 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klerensi  $\leq$  10 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda, 15 mg'lık 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 yetmezliği (kreatinin klerensi < 80 ml/dak) olan hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.
- İleti bozuklukları, anjina pektoris ve yakında 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 oral 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 her bir hastada kesilmelidir.
- Mirtazapin bağımlılık yapan bir ilaç olmamakla birlikte, pazarlama sonrası deneyim, uzun süreli kullanımdan sonra tedavinin ani kesilmesinin bazen yoksunluk semptomlarına yol açabileceğini göstermektedir. Yoksunluk reaksiyonlarının çoğu hafif şiddette ve kendini sınırlayan biçimdedir. Yoksunluk semptomları arasında en sık bildirilenler, sersemlik, ajitasyon, anksiyete, baş ağrısı ve bulantıdır. Bunlar yoksunluk semptomları olarak bildirilmiş olmasına karşın, bu semptomların altta yatan hastalığa ait olabileceği düşünülmelidir. Bölüm 4.2'de tavsiye edildiği gibi, mirtazapin tedavisinin kademeli olarak kesilmesi önerilmektedir.
- (Mirtazapinin 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). MOLREM, 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, büyük olasılıkla yetersiz antidiüretik hormon (ADH) salımı sebebiyle, mirtazapin kullanımlarında çok seyrek olarak bildirilmiştir. İleri yaştakiler veya eş zamanlı olarak hiponatremiye yol açtığı bilinen ilaçlar kullanan hastalar gibi risk altında olan hastalarda 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, irritabilite 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 gözlem gerekir. Bu gibi olaylar meydana geldiğinde MOLREM ile tedavi sonlandırılmalıdır ve destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır. Pazarlama sonrası deneyimde, yalnızca mirtazapin 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. Mirtazapin ile yapılan klinik çalışmalar sırasında yaşlı hastalarda diğer yaş gruplarına oranla daha sık istenmeyen etki bildirilmemiştir.

MOLREM her bir efervesan tablette 168,61 mg (7,33 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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's Wort – Hypericum perforatum (sarı kantaron) – preparatları) birlikte kullanılması, serotonin ile ilişkili etkilerin insidansını yükseltebilir (serotonin sendromu: bkz bölüm 4.4). Bu etkin maddelerin mirtazapinle kombinasyonu sırasında dikkatli olunması önerilir ve daha yakın klinik izlem gerekir.

- Mirtazapin benzodiazepinlerin ve diğer sedatiflerin (özellikle antipsikotiklerin çoğu, antihistamin H<sub>1</sub> antagonistleri, opioidler) etkisini artırabilir. Bu ilaçlar mirtazapin ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.
- 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 tedavisi gören hastalarda küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uluslararası normalize edilmiş oran (INR) artışına yol açmıştır. Daha yüksek doz mirtazapinin daha fazla etki oluşturma olasılığı göz ardı edilemez. Varfarin ile mirtazapinin birlikte kullanımında INR izlenmesi önerilir.
- QT uzaması ve/veya ventriküler aritmilerin (örn. Torsades de Pointes) riski, QTc aralığını uzatan ilaçların (örn. bazı antipsikotikler ve antibiyotikler) eş zamanlı kullanımı ile artabilir.

#### *Farmakokinetik etkileşimler*

- CYP3A4 indükleyicileri olan karbamazepin ve fenitoin ile mirtazapin klerensi yaklaşık iki kat artar, bu da ortalama plazma mirtazapin konsantrasyonunda sırasıyla %60 ve %45 oranında azalmaya yol açar. 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 artırmıştır.
- 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).

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

Gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olmak gerekmektedir. Eğer MOLREM doğuma veya doğumdan kısa bir süre öncesine kadar kullanılırsa, yenidoğanın, olası kesilme etkileri göz önünde bulundurularak doğumdan sonra izlenmesi önerilir.

MOLREM 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 MOLREM tedavisine devam edilmesi/edilmemesi kararı, anne sütünün bebeğe faydası ve MOLREM tedavisinin anneye faydaları hesaba katılarak verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlarda yapılan non-klinik üreme toksisitesi çalışmaları fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

MOLREM araç ve makine kullanma yeteneğini hafif veya orta derecede etkilemektedir. MOLREM, 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 mirtazapin tedavisinin sonucu olarak mı geliştiğinin ayrıştırılması güçtür.

Somnolans, sedasyon, ağız kuruması, kilo artışı, iştah artışı, sersemlik ve yorgunluk, plasebo-kontrollü, randomize çalışmalarda, mirtazapin 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) mirtazapinin 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 çalışmalardaki mirtazapin 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.

Mirtazapin 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 artışı<sup>1</sup>, iştah artışı<sup>1</sup>

Bilinmiyor: Hiponatremi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Anormal rüyalar, konfüzyon, anksiyete<sup>2,5</sup>, uykusuzluk<sup>3,5</sup>

Yaygın olmayan: Kabuslar<sup>2</sup>, mani, ajitasyon<sup>2</sup>, halüsinasyonlar, psikomotor huzursuzluk (akatizi, hiperkineziyi içermektedir).

Seyrek: Saldırganlık

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi<sup>6</sup>, intihar davranışı<sup>6</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Somnolans<sup>1,4</sup>, sedasyon<sup>1,4</sup>, baş ağrısı

Yaygın: Letarji<sup>1</sup>, sersemlik, tremor

Yaygın olmayan: Parestezi<sup>2</sup>, huzursuz bacak, senkop

Seyrek: Myoklonus

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

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon<sup>2</sup>

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Bulantı<sup>3</sup>, diyare<sup>2</sup>, kusma<sup>2</sup>, konstipasyon<sup>1</sup>

Yaygın olmayan: Oral hipoestezi

Seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Ağızda ödem, tükürük salgısında artış

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Serum transaminazlarında yükselme

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ekzantem<sup>2</sup>

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

### **Kas-iskelet bozuklukları bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Artralji, miyalji, sırt ağrısı<sup>1</sup>

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Periferik ödem<sup>1</sup>, yorgunluk

Bilinmiyor: Genel ödem, lokal ödem, uyurgezerlik

### **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Kreatin kinaz artışı

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

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

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

<sup>4</sup>: Not: Dozun azaltılması genellikle, somnolans/sedasyonun daha az görülmesiyle sonuçlanmaz, ancak antidepresan etkinliğini riske atabilir.

<sup>5</sup>: 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.

<sup>6</sup>: 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-glutamilttransferazda geçici artışlar gözlenmiştir (ancak bunlara eşlik eden advers olaylar mirtazapin tedavisi sırasında, plaseboya eşlik edenlerden istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık görülmemiştir).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda yaygın olarak kilo alımı, ürtiker 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 (TÜFAM)'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**

Tek başına mirtazapin 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. 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 grubu: Diğer antidepresanlar

ATC Kodu: N06AX11

#### Etki mekanizması/farmakodinamik etkiler:

Mirtazapin, merkezi noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmitter iletimini artıran, merkezi etkili bir presinaptik  $\alpha_2$  antagonistidir. Serotonerjik nörotransmisyon artışı, özellikle 5-HT<sub>1</sub> reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir çünkü mirtazapin hem 5-HT<sub>2</sub> hem de 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke eder. Mirtazapinin her iki enantiomerinin de antidepresif etkiye katkıda bulunduğu kabul edilmektedir; S(+) enantiomeri  $\alpha_2$  ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini, R(-) enantiomeri 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke eder.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik:

Histamin H<sub>1</sub>-antagonistik etkisi, mirtazapinin sedatif etkisi ile ilişkilidir. Mirtazapinin antikolinerjik etkisi pratik olarak yoktur ve tedavi edici dozlarda pratik olarak 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 mirtazapin verilen çocukların %48,8'inde istatistiksel anlama sahip (%7 veya daha fazla) kilo artışı gözlenmiştir. mirtazapin grubunda ürtiker (%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:

Tabletler ağızdan alındıktan sonra etkin madde mirtazapin, hızla ve iyi biçimde emilir (biyoyararlanımı ~ %50). Plazma doruk konsantrasyonuna yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Gıda alımının mirtazapinin farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur.

##### Dağılım:

Mirtazapinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %85'tir.

### Biyotransformasyon:

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.

### Eliminasyon:

Mirtazapin yaygın biçimde metabolize olur ve birkaç günde idrar ve feçes ile atılır. 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

### Özel popülasyonlar:

Mirtazapin klerensi, böbrek ya da karaciğer yetmezliğinin sonucu olarak azalabilir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik öncesi veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, karsinojenite 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 kayıplarda 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 karsinojenite çalışmasında bulunan tiroid bezi tümörleri ve fare karsinojenite 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**

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 ambalajlanır.

## **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**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: info@celtisilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

236/93

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**