

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELORİN OD 15 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Mirtazapin 15 mg

Yardımcı maddeler

Aspartam 6 mg

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız”

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet

Beyaz ile beyaza yakın renkte, yuvarlak, bikonveks şeklinde, bir yüzünde “M1” yazılıdır.

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 genellikle 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 yol 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 alınmalıdır. VELORİN OD gün içerisinde ikiye bölünmüş dozlar şeklinde de uygulanabilmektedir (sabah bir sefer ve akşam bir sefer). Eğer bölünmüş olarak alınan dozlar eşit değil ise yüksek doz gece alınmalıdır.

Tabletler ağızdan alınmalıdır. Tablet hızla dağılacaktır ve susuz yutulabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Önerilen doz erişkinlerle aynıdır. Yaşlı hastalarda doz artımı, yeterli ve güvenilir bir cevabın alınabilmesi için yakın gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

VELORİN OD, 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).

Böbrek yetmezliği:

Mirtazapinin klerensi orta ila şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azalabilir (kreatinin klerensi <40 mL/dak). Bu hasta grubunda VELORİN OD reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya içindeki 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.

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

Pediyatrik popülasyon:

VELORİN OD 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 tedavi kararı alınırsa, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkması açısından yakından izlenmelidir. Ayrıca çocuk ve adölesanlarda büyüme, olgunlaşma, bilişsel ve davranış gelişimi ile ilgili uzun süreli güvenlilik 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 gelemebileceği 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 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 VELORİN OD verilmelidir.

Kemik iliği depresyonu:

VELORİN OD ile yapılan tedavi sırasında, genellikle granülositopeni veya agranülositoz şeklinde kendini gösteren kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. VELORİN OD ile yapılan klinik çalışmalar sırasında, nadir olarak geri dönüşlü agranülositoz bildirilmiştir. VELORİN OD'nin pazarlama-sonrası döneminde; çok büyük bölümü geri dönüşümlü olan, ancak bazı olgularda fatal olmak üzere, çok seyrek agranülositoz vakaları bildirilmiştir. Ölüm ile sonlanan olguların tümünde hastalar 65 yaş üzerindedir. Hekim, ateş, boğaz ağrısı, stomatit veya diğer enfeksiyon bulgularına karşı dikkatli olmalıdır; bu tür semptomların ortaya çıkması halinde, 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 VELORİN OD nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatlice uygulanmalıdır. Tedavi, nöbet gelişen hastalarda veya nöbet sıklığında artışa neden olduğunda kesilmelidir.
- 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.
- Renal yetmezlik: Orta şiddette (kreatinin klerensi < 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 (kreatinin klerensi < 80 mL/dakika) olan hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.
- İleti bozuklukları, angina pectoris 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 oral hipoglisemiklerin doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir ve yakın takip önerilir.

Diğer antidepresan ilaçlarda da olduğu gibi aşağıdaki durumlar dikkate alınmalıdır:

- şizofreni ve diğer psikotik bozuklukları olan hastalara antidepresan ilaçlar verildiğinde, psikotik semptomlar kötüleşebilir; paranoid düşünceler şiddetlenebilir.
- Bipolar bozukluğuun depresif fazının tedavisi sırasında, manik faza geçiş görülebilir. Mani/hipomani öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir. Mirtazapin, manik evreye giren her bir hastada kesilmelidir.
- VELORİN OD 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 düşünölmelidir. Bölüm 4.2'de tavsiye edildiği gibi mirtazapin tedavisinin kademeli olarak kesilmesi önerilmektedir.
- (VELORİN OD'nin antikolinerjik 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 huzursuzluğuun ve çoğu zaman oturma ya da hareketsiz durma yeteneğindeki kaybın eşlik ettiği, hareket etme ihtiyacıyla karakterize akatizi gelişimi ile ilişkilidir. Akatizinin en fazla göröldüğu 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). VELORİN OD, bilinen kardiyovasköler hastalığı ya da ailesinde QT uzama öyküsü bulunan hastalara ve QTc aralığını uzattığı düşünölen 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 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 görölebilir (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 gözlem gerekir. Bu gibi olaylar meydana geldiğinde VELORİN OD ile tedavi sonlandırılmalıdır ve destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır. Pazarlama sonrası deneyimde, yalnızca VELORİN OD ile tedavi edilen hastalarda serotonin sendromunun çok nadir olarak ortaya çıktığı görölmüştür (bakınız bölüm 4.8).

Yaşlılar:

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

Aspartam:

VELORİN OD bir fenilalanin kaynağı olan aspartam içerir. Her tablet, 6 mg aspartam içerir. Fenilketonüri hastaları için zararlı olabilir.

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). Bu etkin maddelerin mirtazapinle kombinasyonu sırasında dikkatli olunması önerilir ve daha yakın klinik izlem gerekir.
- Mirtazapin, benzodiazepinlerin ve diğer sedatiflerin (özellikle antipsikotiklerin çoğu, histamin H₁ 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, 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 VELORİN OD doğuma veya doğumdan kısa bir süre öncesine kadar kullanılırsa, olası kesilme etkileri göz önünde bulundurularak yenidoğanın doğumdan sonra izlenmesi önerilir.

VELORİN OD 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 VELORİN OD tedavisine devam edilmesi/edilmemesi kararı, anne sütünün bebeğe faydası ve VELORİN OD 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

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

Somnolans, sedasyon, ağız kuruması, kilo artışı, iştah artışı, sersemlik ve yorgunluk, plasebo-kontrollü, randomize çalışmalarda, VELORİN OD 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) VELORİN OD'nin 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 VELORİN OD 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.

VELORİN OD kullanıcılarında bildirilmiş olan advers 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}, baş ağrısı

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 transaminazlarında yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ekzantem²

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, sırt ağrısı¹

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Genel Bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem¹, yorgunluk

Bilinmiyor: Genel ödem, lokal ödem, uyurgezerlik

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kreatin kinaz artışı

¹ Klinik çalışmalarda bu olaylar VELORİN OD tedavisi sırasında, plasebo kullanılmasına kıyasla

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmüştür.

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

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

⁴ N.B. 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-glutamilttransferazda geçici artışlar gözlenmiştir (ancak bunlara eşlik eden advers olaylar VELORİN OD 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: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tek başına VELORİN OD doz aşımına ilişkin varolan 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 monitorizasyonu 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

Etki mekanizması/farmakodinamik etkiler:

Mirtazapin, merkezi noradrenerjik ve serotonerjik sinir iletimini artıran, santral etkili aktif presinaptik bir α_2 -antagonistidir. Artmış serotonerjik sinir iletimi özellikle 5-HT1 reseptörleri üzerinden gerçekleşmektedir, çünkü 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörleri mirtazapin tarafından bloke edilmektedir. Mirtazapinin her iki enantiomerinin de antidepresif etkiye katkıda bulunduğu kabul edilmektedir; S(+) enantiomeri α_2 ve 5-HT2 reseptörlerini, R (-) enantiomeri ise 5-HT3 reseptörlerini bloke etmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

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 VELORİN OD verilen çocukların %48.8'inde istatistiksel anlama sahip (%7 veya daha fazla) kilo artışı gözlenmiştir. VELORİN OD 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:

VELORİN OD ağız yolundan alındıktan sonra etkin bileşik olan mirtazapin, hızlı ve iyi absorbe edilmektedir (biyoyararlanım \approx %50). Plazma doruk konsantrasyonuna yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Gıda alımının mirtazapinin farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur.

Dağılım:

Mirtazapinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %85 düzeyindedir.

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, 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, kromozomal ve DNA hasarı testlerinde genotoksisite göstermemiştir. Bir sıçan karsinojenite çalışmasında bulunan tiroid bezi tümörleri ve bir fare karsinojenite çalışmasında tespit edilen bir hepatoselüler neoplazi, yüksek dozdaki hepatik enzim inhibitörleri ile yapılan uzun süreli tedavi ile bağlantılı türe özgü, non-genotoksik yanıtlar olarak değerlendirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Mikrokristalin selüloz
Magnezyum karbonat
Hidroksipropil selüloz
Krospovidon
Kolloidal silika anhidr
L-metionin
Aspartam
Portakal aroması
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister; Alu-Alu Folyo
30 tabletlik ambalajlarda 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

242/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ