

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZESTAT 30 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ağızda dağılan tablet 30 mg mirtazapin ihtiva etmektedir.

Yardımcı madde(ler): Her bir ağızda dağılan tablet, 6 mg aspartam (E951) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet.

Bir yüzünde "37" ve diğer yüzünde "A" basılı kenarı dairesel kabartmalı beyaz yuvarlak 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:

Etkin günlük doz genellikle 15 ve 45 mg arasındadır; başlangıç dozu 15mg 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 alınamadığı durumlarda, doz en yüksek doza kadar arttırılabilir. Daha sonraki 2-4 hafta yanıt alınamaz 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 aşamalı olarak son verilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

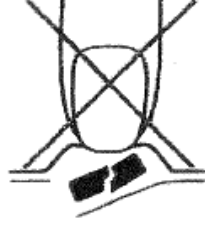
Tabletler ağızdan alınmalıdır. Tablet hızla çözünecektir ve susuz yutulabilir.

Ağızda dağılan tabletler aşağıdaki şekilde alınır:

1. Ağızda dağılan tableti kırmayınız

Ağızda dağılan tabletin kırılmasını önlemek için, tablet gözüne baskı yapmayınız (Şekil A).

Şekil A.



2. Ağızda dağılan tableti gözden yavaşça dışarı çıkarınız

Ağızda dağılan tableti, kuru elinizle tablet gözünden çıkarınız ve dilinizin üzerine yerleştiriniz (Şekil B).

Şekil B.



Ağızda dağılan tablet hızla çözünecektir ve susuz yutulabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Mirtazapinin klerensi orta ila şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azalabilir (kreatinin klerensi <40 ml/min). Bu hasta grubunda ZESTAT 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 araştırılmadığı için özellikle bu hasta grubu olmak üzere karaciğer yetmezliği bulunan hastalara ZESTAT reçete edilirken bu azalma göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

ZESTAT, kısa dönem iki klinik çalışmada etkililiği gösterilmediği için (bkz/ Bölüm 5.1) ve güvenlilik kaygıları nedeniyle (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1), çocuklar ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Önerilen doz erişkinlerle aynıdır. Yaşlılarda doz artırımı, 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.

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

Pediyatrik popülasyon:

ZESTAT 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 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 hastalar 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 ZESTAT ağızda dağılan tablet verilmelidir.

Kemik iliği depresyonu:

ZESTAT tedavisi sırasında, genelde granülositopeni ya da agranülositoz şeklinde kendini gösteren kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. ZESTAT ile yapılan klinik araştırmalar sırasında nadir olarak geri dönüşlü agranülositoz bildirilmiştir. Pazarlama sonrası periyotta, ZESTAT ile çoğu geri dönüşümlü olmak üzere çok nadir, fakat bazıları ölümcül olmak üzere agranülositoz olgusu bildirilmiştir. Ölüm ile sonlanan olguların çoğunda hastalar 65 yaş 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:

Hastalarda düzenli ve yakın izleme birlikte doz ayarlamasının dikkatle yapılması gereken durumlar:

- Epilepsi ve organik beyin sendromu: Klinik deneyimler, diğer antidepresanlar ile olduğu gibi, mirtazapin tedavisi sırasında epileptik nöbetlerin nadir olduğunu gösterse de ZESTAT 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 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.

- Böbrek yetmezlik: Orta şiddette (kreatinin klerensi <40 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klerensi ≤ 10 ml/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalarda, 15 miligramlık tek bir oral mirtazapin dozunun verilmesinden sonra, mirtazapin klerensi, normal olan bireylerin klerensine kıyasla yaklaşık olarak sırasıyla %30 ve %50 azalmıştır. Mirtazapinin ortalama plazma konsantrasyonu yaklaşık olarak sırasıyla %55 ve %115 yükselmiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <80 ml/dakika) olan hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

- İleti bozuklukları, angina pectoris ve yakın zamanda geçirilmiş miyokart 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 antidepresan ilaçlarda da 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.

- ZESTAT 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.

- (ZESTAT’ın antikolinergik etkisi çok zayıf olduğu için 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 sübjektif 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). ZESTAT, 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.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar

Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), büllöz dermatit ve yaşamı tehdit eden veya ölümcül olabilen eritema multiforme dahil şiddetli kutanöz advers reaksiyonların (SCARs), ZESTAT tedavisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, ZESTAT tedavisi hemen sonlandırılmalıdır.

ZESTAT kullanımıyla bu reaksiyonlardan bir tanesi hastada gelişti ise, bu hastada ZESTAT ile tedavi hiçbir zaman yeniden başlatılmamalıdır.

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'ları), 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 ile 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 ZESTAT ile tedavi sonlandırılmalıdır ve destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır. Pazarlama sonrası deneyimde, yalnızca ZESTAT ile tedavi edilen hastalarda serotonin sendromunun çok nadir olarak ortaya çıktığı görülmüştür (bakınız bölüm 4.8).

Yaşlılar:

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

Aspartam:

ZESTAT, bir fenilanin kaynağı olan aspartam içerir. Her 30 mg mirtazapin tableti, 6 mg aspartam içerir. Fenilketanüri 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'lar) olduğu gibi diğer serotonerjik etkin maddelerin (L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, metilen mavisi, SSRI'lar, 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 aktif maddelerin mirtazapinle kombinasyon şeklinde kullanılması sırasında dikkatli olunması önerilir ve daha yakın klinik izlem gerekebilir.

- Mirtazapin, benzodiazepinlerin ve diğer sedatiflerin (özellikle antipsikotiklerin çoğu, antihistamin H₁ antagonistleri, opioidleri) etki artırabilir. Bu ilaçlar mirtazapin ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.
- Mirtazapin alkolün merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu 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 aritmi (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. Dikkatli olunmalı ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri, HIV proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin, simetidin veya nefazodon ile mirtazapin eşzamanlı kullanıldığında doz azaltılmalıdır.
- Etkileşim çalışmaları, mirtazapinin paroksetin, amitriptilin, risperidon veya lityum ile eş zamanlı tedavisi üzerinde ilişkili herhangi bir farmakokinetik etki göstermemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda endikasyon bulunmamaktadır; bu popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doktorlar, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınları etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları konusunda yönlendirmelidir.

Gebelik dönemi

Mirtazapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen yeterli veri bulunmamaktadır. Mirtazapinin gebe kadınlarda kullanılmasına ilişkin sınırlı veriler, konjenital malformasyon riskinde artış olduğunu göstermemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, klinik olarak anlamlı hiçbir teratojenik etki göstermemiştir, ancak gelişimsel toksisite gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

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

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan klinik olmayan üreme toksisitesi çalışmaları fertilite üzerinde herhangi bir etkisi olduğunu göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZESTAT, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta derecede etkilemektedir. ZESTAT, konsantrasyonu ve uyanıklığı bozabilir (özellikle tedavinin başlangıç evresinde). Hastalar, motorlu araç veya hareketli makinelerin kullanımı gibi dikkat ve iyi konsantrasyon gerektiren, tehlike potansiyeli bulunan 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 ZESTAT tedavisinin sonucu olarak mı geliştiğinin belirlenmesi güçtür.

Güvenlilik profilinin özeti

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 reaksiyonlardır (aşağıya bakınız).

Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), büllöz dermatit ve eritema multiforme dahil şiddetli kutanöz advers reaksiyonların (SCARs), ZESTAT tedavisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların listesi

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.

ZESTAT 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, hiperprolaktinemi (ve ilgili semptomlar örneğin galaktore ve jinekomasti)

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, uyurgezerlik

Sinir sistemi hastalıkları

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

Yaygın: Letarji¹, sersemlik, tremor, amnezi⁸

Yaygın olmayan: Parestezi², huzursuz bacak, senkop

Seyrek: Miyoklonus

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, bülloz dermatit, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, sırt ağrısı¹

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz⁷

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem¹, yorgunluk

Bilinmiyor: Genel ödem, lokal ödem

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kreatin kinaz artışı

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

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

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

⁴ 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).

⁷ Serotonin sendromu ve çoklu ilaç doz aşımı ile birlikte rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Sonrasında mirtazapin ile nedensel bir ilişki tespit edilememiştir.

⁸ Çoğu vakada, hastalar ilacın kesilmesinden sonra iyileşmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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

Tek başına ZESTAT 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 işlemler yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Diğer antidepresanlar

ATC Kodu: N06AX11

Etki mekanizması/farmakodinamik etkiler:

Mirtazapin, merkezi noradrenerjik ve serotonerjik sinir 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 ise 5-HT3 reseptörlerini bloke etmektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

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

ZESTAT'ın (mirtazapin) QTc aralığı üzerine etkisi, randomize, plasebo ve moksifloksasin kontrollü, 45 mg'lık genel kullanım dozu ve 75 mg'lık supra terapötik doz alan 54 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Doğrusal Emax modeli, QTc aralıklarının uzamasının, klinik olarak anlamlı bir uzama için eşik değerinin altında kaldığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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 ZESTAT verilen çocukların % 48,8'inde istatistiksel anlama sahip (% 7 veya daha fazla) kilo artışı gözlenmiştir. ZESTAT 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:

ZESTAT 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:

Ana biyotransformasyon yolları demetilasyon, oksidasyon ve izleyen konjügasyondur. 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 olarak metabolize olur ve birkaç gün içerisinde idrar ve feçes ile atılır. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 saattir; 65 saate kadar devam eden 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

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları temel alındığında; klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir. İnsanlardaki maksimum terapötik maruziyete kıyasla sıçanlarda bunun iki katı sistemik maruziyette, laktasyonun ilk üç günü sırasında sıçanlarda implantasyon sonrası kayıplarda artış, yavruların doğum ağırlığında azalma ve hayatta kalan yavru sayısında azalma gözlenmiştir.

Mirtazapin, bir dizi gen mutasyonu, kromozomal ve DNA hasarı testinde genotoksik etkiye neden olmamıştır. Sıçan karsinojenite çalışmasında bulunan tiroid bezi tümörleri ve bir fare karsinojenite çalışmasında bulunan hepatoselüler neoplazmaların, 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

Krospovidon

Mannitol (E421)

Mikrokristalize selüloz

Aspartam (E951)

Çilek guarana aroması

Nane aroması

Kolloidal anhidr silika

Magnezyum stearat

Safılaştırılmış su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

30 tablet içeren Alu/Alu folyo ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Aurobindo Pharma Limited Haydarabad / Hindistan lisansıyla

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.

Reřitpařa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467

Maslak /Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 336 84 00

Fax: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2019/512

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2008

Yeni ruhsat tarihi: 10.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ