

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMERON 45 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her REMERON 45 mg film kaplı tableti, 45 mg mirtazapin içerir.

Yardımcı madde(ler): Her REMERON 45 mg film kaplı tablet, 342 mg'ı aşmayacak şekilde laktoz (monohidrat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Oval, bikonveks, beyaz ve bir yanında 'Organon' ve diğer yanında TZ/7 kodu bulunmaktadır.

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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon: Önerilen dozlar yetişkinlerle aynıdır. Yaşlılarda doz artışı, tatminkar ve güvenli yanıt alabilmek için yakın gözlem altında yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: REMERON çocuklar ve 18 yaşından küçük ergenlerde kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği: Mirtazapinin klerensi orta ila şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azalabilir (kreatinin klerensi <40 ml/ dk.). Bu gruptaki hastalara REMERON verilirken bu durum dikkate alınmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

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

Mirtazapinin eliminasyon yarılanma ömrü 20–40 saattir ve bu nedenle REMERON günde bir kez alım için uygundur. Tercihen akşam yatmadan önce, tek doz halinde alınmalıdır. REMERON ikiye bölünmüş dozlar halinde de alınabilir (bir kez sabah ve bir kez gece, yüksek doz gece alınmalıdır).

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

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

Uygulama şekli:

Tabletler, ağızdan bir miktar sıvı ile alınmalıdır ve çiğnenmeden yutulmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık.

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gerekir.

REMERON, majör depresif bozukluğun tedavisinde endikedir.

Çocuklarda ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanım:

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

İntihar/ intihar düşünceleri veya klinik olarak kötüleşmek:

Depresyon, intihar etme düşünceleri, kendine zarar verme ve kendini öldürmenin (intihar ile ilişkili olaylar) artan riskiyle ilişkilidir. Bu risk önemli ölçüde remisyon (intihar isteğinde hafifleme) 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 tedavi süresince dikkatlice izlenmeleri gerekmektedir. Psikiyatrik rahatsızlıkları olan yetişkin hastalarda, antidepresanların plasebo-kontrollü klinik deneylerin meta-analizi, 25 yaşın altındaki hastalarda plasebo kullanımıyla kıyaslandığında intihar davranışı riskinin daha da artmış olduğunu göstermiştir.

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

İntihar şansına bağlı olarak, özellikle tedavinin başlangıcında, hastaya sadece sınırlı bir sayıda REMERON film kaplı tablet verilmelidir.

Kemik iliği depresyonu:

REMERON tedavisi sırasında, genellikle granülositopeni ya da agranülositoz olarak görülen kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. Geri dönüşlü agranülositoz REMERON ile yapılan klinik çalışmalarda çok nadir olarak bildirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde, çoğu geri dönüşlü fakat bazıları ölümcül çok nadir agranülositoz olgusu bildirilmiştir. Ölümler çoğunlukla 65 yaş üzerindeki hastalarda görülmüştür. Hekim ateş, boğaz kuruluğu, stomatit gibi semptomlar ve diğer enfeksiyon belirtilerine karşı duyarlı olmalıdır; bu semptomlar ortaya çıktığında tedavi kesilmeli ve kan sayımı 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: Bununla birlikte klinik deneyimler, diğer antidepresanlar ile olduğu gibi, mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda nadiren epilepsi nöbetine yol açtığını göstermektedir. REMERON nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatlice uygulanmalıdır. Tedavi, nöbet gelişen hastalarda veya nöbet sıklığında artışa neden olduğunda kesilmelidir.
- Hepatik yetmezlik: Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda 15 miligramlık tek bir oral mirtazapin dozunun 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 (10 ml/dak \leq kreatinin klerensi \leq 40 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klerensi $<$ 10 ml/dakika) böbrek yetersizliği olan hastalarda, 15 miligramlık tek bir oral mirtazapin dozunun verilmesinden sonra, mirtazapin klerensi, normal olan insanlarınkine kıyasla sırasıyla %30 ve %50 azalmıştır. Mirtazapinin ortalama plazma konsantrasyonu sırasıyla %55 ve %115 yükselmiştir. Orta derecede böbrek yetersizliği (kreatinin konsantrasyonu $<$ 80 ml/dakika)olan hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.
- İletim bozuklukları, angina pektoris ve yakında geçirilmiş miyokart enfarktüsü gibi kardiyak hastalıklar; normal önlemler alınmalı ve eşzamanlı alınan ilaçlar dikkatlice uygulanmalıdır.
- Düşük kan basıncı
- Diabetes mellitus: Diyabetli hastalarda, antidepresanlar glisemik kontrolü değiştirebilirler. İnsülin ve/veya hipoglisemiklerin doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir ve yakın takip önerilir.

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, aşağıdaki durumlar dikkate alınmalıdır:

- Şizofreni ya da diğer psikotik bozuklukları olan hastalara antidepresan ilaçlar verildiğinde, psikotik semptomlar kötüleşebilir; paranoid düşünceler artabilir.
- Bipolar bozukluğun depresif evresi tedavi edilirken, manik evreye geçiş olabilir. Mani/hipomani öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir. Mirtazapin, manik evreye giren herhangi bir hastada kesilmelidir.
- REMERON bağımlılık yapan bir ilaç olmamakla birlikte, pazarlama sonrası deneyim, uzun süreli kullanımdan sonra tedavinin ani kesilmesinin bazen geri çekilme semptomlarına yol açabileceğini göstermiştir. Geri çekilme reaksiyonlarının çoğu hafif şiddette ve kendini sınırlayan biçimdedir. Geri çekilme semptomları arasında en sık bildirilenler, sersemlik, ajitasyon, anksiyete, baş ağrısı ve bulantıdır. Geri çekilme semptomları olarak bildirilmiş olmasına karşın, bu semptomların altta yatan hastalığa ait olabileceği düşünülmelidir. Bölüm 4.2’de tavsiye edildiği gibi, mirtazapin tedavisinin azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.
- (REMERON’un antikolinergik etkisi çok zayıf olduğundan sorun yaşanma olasılığı çok az olmakla birlikte) Prostat hipertrofisi gibi idrar yapma bozuklukları olan hastalar ve akut dar açılı glokom ve göz içi basınç artışı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Akatizi/pisikomotor huzursuzluk: Antidepresanların kullanımı, hoş olmayan veya rahatsız edici subjektif huzursuzluğun ve çoğu zaman oturma ya da hareketsiz durma yeteneğindeki kaybın eşlik ettiği, hareket etme ihtiyacıyla karakterize akatizi gelişimi ile ilişkilidir. Akatizinin en fazla görüldüğü dönem, tedavinin ilk birkaç haftasıdır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, antidepresan dozunun artırılması zararlı olabilir.

Hiponatremi:

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

Serotonin sendromu:

Serotonerjik aktif maddelerle etkileşim: serotonin sendromu, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), diğer serotonerjik aktif maddelerle birlikte kullanıldığı zaman görülebilir (bakınız bölüm 4.5). Serotonin sendromu semptomları; hipertermi, rijidite, miyoklonus, vital belirtilerde olası hızlı dalgalanmalarla birlikte otonom instabilite; konfüzyon, iritabilite ve delirium ve koma yönünde ilerleyen aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir. Pazarlama sonrası deneyimde, yalnızca REMERON ile tedavi

edilen hastalarda serotonin sendromunun çok nadir olarak ortaya çıktığı görülmüştür.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalar özellikle antidepresanların istenmeyen etkilerine karşı daha duyarlıdır. REMERON klinik çalışmalarında, yaşlı hastalarda diğer yaş gruplarına kıyasla daha fazla istenmeyen etki bildirilmemiştir.

Laktoz:

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir görülen kalıtsal sorunları olan hastalar, bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

- Mirtazapin MAO inhibitörleri ile birlikte ya da MAO inhibitörü ile tedavi kesildikten sonraki 2 hafta içinde kullanılmamalıdır. 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, 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 aktif maddelerin mirtazapinle kombinasyon şeklinde kullanılması sırasında dikkatli olunması önerilir ve daha yakın klinik izlem gerekir.

- Mirtazapin, benzodiazepinlerin ve diğer sedatiflerin (özellikle antipsikotiklerin çoğu, antihistamin H₁ antagonistleri, opioidler) etkisini 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 dışlanamaz. Varfarin ile mirtazapinin birlikte kullanımında INR izlenmesi önerilir.

Farmakokinetik etkileşimler

- Karbamazepin ve fenitoin, CYP3A4 indükleyicileri ile mirtazapin klerensi yaklaşık iki kat artar, ortalama plazma mirtazapin konsantrasyonları sırasıyla %460 ve %45 oranında azalır. Karbamazepin ya da diğer hepatik metabolizma indükleyicileri (rifampisin gibi) mirtazapin tedavisine eklendiğinde, mirtazapin dozunun artırılması gerekebilir. Bu ilaçlar ile tedavi kesildiğinde, mirtazapin dozunun azaltılması gerekebilir.

- Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile eşzamanlı kullanımı, mirtazapinin plazma doruk düzeyini ve Eğri Altındaki Alan (EAA) değeri sırasıyla yaklaşık %40 ve %50 artırmıştır.

- Simetidin (CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4'ün zayıf inhibitörü) ile birlikte mirtazapin uygulandığında, 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 ve simetidin ile mirtazapinin

eş zamanlı kullanımı üzerine hiçbir farmakokinetik etkibelirtmemiştir.

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)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/ fetal gelişim/ ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

REMERON 45 mg Film Kaplı Tablet gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Mirtazapinin gebe kadınlarda kullanılmasına ilişkin sınırlı veriler, konjenital malformasyonların artan riskiyle endike değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, kliniği ilgilendiren hiçbir teratojen etki göstermemiştir, ancak gelişimsel toksisite gözlenmiştir (bakınız bölüm 5.3). Gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olmak gerekir. Eğer REMERON doğuma veya doğumdan kısa bir süre öncesine kadar kullanılırsa, yenidoğanın, olası kesilme etkileri göz önünde bulundurularak doğumdan sonra izlenmesi önerilir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Mirtazapin'in üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi yapılmış bir çalışma verisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REMERON'un araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi hafif ve orta derecededir. REMERON, odaklanmayı 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

Depresyon hastalarında hastalığın kendisi ile ilişkili birçok semptom görülür. Bu nedenle bazen, semptomların hastalığın mı yoksa REMERON tedavisinin mi sonucu olduğunu ayırtmak güçtür.

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

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

Tablo 1, klinik çalışmalardaki Remeron tedavisi sırasında, plaseboya kıyasla istatistik 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.

Table 1. REMERON'un advers reaksiyonları

Sistem organ	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (>1/100-<1/10)	Yaygın olmayan(>1/1000 - ≤1/100)	Seyrek(>1/10000- ≤1/1000)	Çok seyrek (≤1/10000)
<i>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</i>					*Kemik iliği depresyonu (granülositopeni, agranülositoz, aplastik anemi trombositopeni) *Eozinofili
<i>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</i>	*Kilo artışı ¹ *İştah artışı ¹				Hiponatremi
<i>Psikiyatrik bozukluklar</i>		*Anormal rüyalar *Konfüzyon *Anksiyete ^{2,5} *Uykusuzluk ^{3,5}	*Kabuslar ² *Mani *Ajitasyon ² *Halüsinasyonlar *Psikomotor huzursuzluk (akatizi, hiperkineziyi içermektedir)		*İntihar düşüncesi ⁶ *İntihar davranışı ⁶
<i>Sinir sistemi bozuklukları</i>	*Somnolans ^{1,4} *Sedasyon ^{1,4} *Baş ağrısı	*Letarji ¹ *Sersemlik *Tremor	*Parestezi ² *Huzursuz bacak *Senkop	*Myoklonus	*Konvülsiyonlar (travmalar) *Serotonin sendromu *Oral parestezi
<i>Vasküler bozukluklar</i>		*Ortostatik hipotansiyon	*Hipotansiyon ²		
<i>Gastrointestinal bozukluklar</i>	*Ağız kuruluğu	*Bulantı ³ *Diyare ² *Kusma ²	*Oral hipoestezi		*Ağızda ödem
<i>Hepatobiliyer bozukluklar</i>				*Serum transaminazlarında yükselme	
<i>Deri ve derialtı dokusu bozuklukları</i>		*Egzantem ²			*Stevens-Johnson sendromu *Büllöz dermatit *Eritema multiforme *Toksik epidermal nekroliz
<i>Kas, iskelet ve bağ dokusu bozuklukları</i>		*Artralji *Miyalji *Sırt ağrısı ¹			

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin koşullar		*Periferik ödem ¹ *Yorgunluk			
--	--	--	--	--	--

- 1 Klinik çalışmalarda bu olaylar Remeron tedavisi sırasında, plasebo kullanılmasına kıyasla istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık görülmüştür.
- 2 Klinik çalışmalarda bu olaylar Remeron tedavisi sırasında, plasebo kullanılmasına kıyasla daha sık görülmüştür, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- 3 Klinik çalışmalarda bu olaylar plasebo tedavisi sırasında, Remeron tedavisine kıyasla istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık görülmüştür.
- 4 N.B. dozun azaltılması genellikle, somnolans/sedasyonun daha az görülmesiyle sonuçlanmamış, ancak antidepresan etkinliğini riske atabilir.
- 5 Antidepresanlarla tedavi sırasında genel olarak, anksiyete ve uykusuzluk (depresyona ait semptomlar olabilen) gelişebilir veya şiddetlenebilir. Anksiyete ve uykusuzluğun gelişimi veya şiddetlenmesi, mirtazapin tedavisi sırasında 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 Remeron tedavisi sırasında, plaseboya eşlik edenlerden istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık görülmemiştir).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tek başına REMERON ile mevcut deneyim, semptomların genellikle hafif olduğunu göstermektedir. Hafif hiper veya hipotansiyon ve taşikardi ile birlikte, oryantasyon bozukluğu ve uzamış sedasyon ile, santral sinir sistemi depresyonu bildirilmiştir. Bununla birlikte, tedavi edici dozlardan çok daha yüksek dozlarda ve özellikle karışık dozaşımı olgularında, daha ciddi (ölümü de içeren) sonuçlarla karşılaşma olasılığı vardır.

Doz aşımı olgularına yaşamsal işlevler için uygun semptomatik ve destek tedavi uygulanmalıdır. Aktif kömür veya mide lavajı da düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar, ATC kodu: N06AX11

Mirtazapin, santral noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmitter iletimini artıran, santral etkili bir presinaptik α_2 -antagonistidir. Serotonerjik nörotransmitter iletiminin artışı özel olarak 5-HT₁ reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir çünkü 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörleri mirtazapin tarafından bloke edilir. 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 eder.

Mirtazapinin histamin H₁-antagonistik etkinliği sedatif özellikleri ile ilişkilidir. Pratik olarak antikolinerjik etkinliği yoktur ve tedavi edici dozlarda, kardiyovasküler sistem üzerinde pratik olarak etki göstermez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim: REMERON ağızdan alındıktan sonra, etkin madde mirtazapin hızla ve iyi biçimde emilir (biyoyararlanım ~ %50).

Dağılım: Doruk plazma düzeylerine erişme süresi yaklaşık iki saattir. Mirtazapin plazma proteinlerine yaklaşık %85 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon: Mirtazapin yaygın biçimde metabolize olur ve birkaç gün içinde idrar ve feçes ile atılır. Biyotransformasyonun temel 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 aktiftir ve ana bileşik ile aynı farmakokinetik profile sahip görünmektedir.

Mirtazapinin klerensi böbrek ya da karaciğer yetmezliği sonucu azalabilir.

Eliminasyon: Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 saattir; 65 saate dek süren daha uzun yarılanma ömrü değerleri nadiren bildirilmiştir ve genç erkeklerde daha kısa yarılanma ömrü izlenmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü günde tek doz kullanıma uygundur. Kararlı kan konsantrasyonuna 3-4 gün sonra ulaşılır ve bundan sonra birikim olmamaktadır. Mirtazapinin farmakokinetiği önerilen doz aralığında doğrusaldır. Gıda alımının mirtazapinin farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, karsinojenite veya genotoksikite 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, gen mutasyonu ve kromozomal ve DNA hasarı test dizilerinde genotoksik bulunmamıştır. Sıçan karsinojenite çalışmasında saptanan tiroid bezi tümörü ve fare karsinojenite çalışmasında saptanan 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

Nişasta, hidroksipropil selüloz, magnezyum stearat, anhidroz kolloidal silika, laktoz monohidrat, hidroksipropilmetil selüloz, polietilen glikol 8000, titanyum dioksit (E171).

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

REMERON, ışıktan uzakta ve kuru bir yerde 25 °C'nin altında, oda sıcaklığında, kendi ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocukların açamayacağı biçimde, opak beyaz polivinil klorit filminden yapılmış itilerek çıkarılan stripler ve tabletlerle temas halindeki tarafında ısı ile oluşturulmuş mühür içeren alüminyum folyo.

REMERON 45 mg tablet, 28 tablet PVC/alüminyum blister ambalaj, kutuda.

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

Uygulanamaz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri
No:127 B Blok Kat:8
Esentepe 34394 İSTANBUL
Tel: (0212) 336 10 00
Fax: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI

218/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.05.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
