

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZESTAT 15 mg / ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Mirtazapin 15.00 mg/ml

Yardımcı maddeler

Sıvı maltitol 600.00 mg/ml
Sodyum benzoat 1.2 mg/ml
Sodyum sakarin 1.2 mg/ml
Gliserol 75 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

pH'ı 2.8 – 3.2 arasında olan aromatik kokulu, berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Major depresyon nöbetlerinin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinler: Etkili günlük doz genellikle 15 ile 45 mg arasındadır; tek seferlik gece dozu olarak 30 mg ile başlanılabilir.

Yaşlılar: Önerilen doz erişkinlerle aynıdır. Yaşlı hastalarda doz artırımı, tatminkar ve güvenilir bir yanıt alınıncaya kadar yakın gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

ZESTAT ağız yoluyla, tercihen su veya alkolsüz bir meşrubatla birlikte bir fincan veya bardak içerisinde alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Mirtazapin uzun yarılanma ömrüyle günde tek doz kullanıma uygundur, ancak gerekli hallerde ikiye bölünmüş dozlar halinde de uygulanabilir. Günde tek doz uygulanacağı zaman dozun akşam alınması önerilmektedir.

Tedaviye tercihen 4–6 ay süreyle, hastada semptomlar tamamen kaybolana kadar devam edilmelidir. Daha sonra tedavi aşamalı olarak kesilebilir.

Genelde, uygun dozla tedaviye başlandıktan sonra 2 – 4 hafta içinde tedaviye cevap alınacaktır. Eğer cevap tatmin edici düzeyde değilse, doz maksimum doza yükseltilebilir ve bu dozla tedaviye 2 – 4 hafta daha devam edilir. Eğer bu sürenin sonunda halen herhangi bir cevap alınamamışsa, tedaviye daha fazla devam edilmemesi önerilir.

Uygulama şekli:

Vidalı kapağın şişeden çıkartılması

Kapağı bir miktar aşağı doğru iterken aynı zamanda saat yönüne aksi istikamette döndürünüz. Kapağı şişeye bağlayan mühür ilk olarak kırılacaktır; biraz daha bastırılıp çevrildiğinde kapak çıkacaktır. Bu işlem, vidalı kapağın üzerindeki sembolik talimatlarla anlatılmaktadır.

Dozajlama pompasının şişeye takılması

Pompayı plastik torbasından çıkartın ve plastik tüpü şişenin ağzına dikkatli bir şekilde takmak suretiyle yerleştiriniz.

Pompayı şişenin üst kısmına bastırın ve şişeye sıkı bir şekilde takılana dek pompayı vidalayın. Bir klik sesinden sonra, pompanın yerine sıkıca oturmasını sağlamak için son bir kez sıkıştırılmalıdır.

Dozajlama pompasının oral çözeltinin aktarılması için kullanılması

Meme iki konuma sahiptir ve yumuşak bir şekilde döndürülebilir- saat yönünün aksine (açık konum) ve saat istikametinde (kapalı konum). Kapalı konumda meme aşağıya doğru bastırılmaz ve oral çözelti akmaz. Açık konum, pompadan oral çözeltinin dökülmesi için normal pompa konumudur. Memeyi yumuşak bir şekilde saat istikametinin tersine, artık dönmevene dek döndürünüz (yaklaşık çeyrek tur); artık pompa kullanılmaya hazırdır.

Oral çözeltinin doz ayarlaması

Pompanın dozajlama için hazırlanması

Pompaya ilk olarak basıldığında, doğru miktarda oral çözelti boşaltılmayacaktır. Bu nedenden ötürü pompanın, memeye 3 sefer tam olarak basılarak hazırlanması gerekmektedir; memeden gelen oral çözelti atılmalıdır. Bunu takiben pompaya her basıldığında doğru doz çıkacaktır (15 mg etkin madde mirtazapin ihtiva eden 1 ml).

Pompanın normal dozajlama için kullanılması

Şişeyi, düz bir yüzey, örneğin masanın üzerine koyunuz, su veya uygun bir alkolsüz içecek olan bir bardak veya kupayı memenin açıklığının altına yerleştirin ve memeye sıkı, yumuşak ve kesintisiz bir hareketle (fazla yavaş olmamalı) sonuna dek bastırın. Meme bıraktığınızda bir sonraki doz için hazır olacaktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Mirtazapin'in klerensi orta dereceli böbrek yetmezliğinde %30 oranında; şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatin klerensi $< 10\text{ml/dk}/1.73\text{m}^2$) ise %50 oranında azalmaktadır. Bu sebeple böbrek yetmezliği olan hastalarda Mirtazapin'in kandaki konsantrasyonunun yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Mirtazapin'in klerensi karaciğer yetmezliğinde %30 oranında oranında azalmaktadır. Bu sebeple karaciğer yetmezliği olan hastalarda Mirtazapin'in kandaki konsantrasyonunun yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle çocuklarda Mirtazapin'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda Mirtazapin'in klerensi azalmaktadır: genç erkeklere göre yaşlı erkeklerde Mirtazapin'in klerensi %40 daha düşüktür. Kadınlarda ise yaşa bağlı etkilenme daha azdır: yaşlı kadınlarda gençlere göre klerensteki düşüş %10'dur. Bu sebeple yaşlılarda doz artışları yakın gözlem altında yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Mirtazapin'e yada formülasyonundaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösterenlerde kontrendikedir.

Mirtazapin monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce 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, erişkinlerde depresyon nöbetlerinin tedavisinde endikedir. Güvenlik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle çocuklarda Mirtazapin'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Diğer antidepresanlarla olduğu gibi Mirtazapin ile de tedaviye başlanacak hastalarda aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

Klinik kötüleşme ve intihar riski:

Majör depresyonlu hastalarda, tedavi alıp almamalarından bağımsız olarak, depresyonun ağırlaşması, intihar girişimi veya tavırlarda anormal değişiklikler görülebilir.

Başta majör depresyon olmak üzere bazı psikiatrik hastalıklarda antidepresan tedavi alan bazı hastaların intiharı daha sık düşündükleri ve daha fazla intihar girişimde buldukları bildirilmektedir. Bu sebeple antidepresan tedavi alan hastalar özellikle tedavinin ilk birkaç ayında ve doz değişimlerinde klinik kötüleşme ve intihar düşünceleri açısından daha yakından takip edilmelidir.

Aradaki ilişki tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte bazı semptomların klinik kötüleşmeye ve intihar riskine işaret ettiği kabul edilmektedir. Bu sebeple antidepresan tedavi alan hastalarda anksiyete, ajitasyon, panik ataklar, uykusuzluk, kindarlık, sinirlilik, düşüncesizce davranışlar gösterme, huzursuzluk gibi şikayetler yakından takip edilmelidir. Bu belirtileri gösteren tedavi rejimi tekrar gözden geçirilmeli ve gerekli hallerde tedavide değişiklik veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bu riskleri azaltmak için tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalı ve hasta yakınları yukarıdaki davranış değişiklikleri gösteren hastaları kontrole getirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Bipolar bozukluk taraması:

Bazen majör depresyon bipolar bozukluğun ilk belirtisi olabilir. Ancak böyle hastalarda yanlışlıkla sadece depresyonun tedavi edilmesinin mikst/manik atakların ortaya çıkışını hızlandırdığı düşünülmektedir.

Bu sebeple bir hastaya antidepresan tedavi başlanmadan önce mutlaka bipolar bozukluk açısından yeterli bir tarama yapılmalı ve bipolar bozukluk olmadığından emin olunmalıdır.

Agranülositoz:

Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda Mirtazapin kullanan 2796 hastadan 2'sinde tedavinin 9. ve 61. gününde ateş ve enfeksiyon belirtileriyle agranülositoz, 1'inde ise tedavinin 14.günü herhangi bir semptom olmadan nötropeni gözlenmiştir. Mirtazapin tedavisine son verildikten sonra her üç hastada da kan tablosu normale dönmüştür.

Bu verilere göre Mirtazapin'e kullanan hastalarda agranülositoz riski binde 1.1'dir. Ancak çok geniş bir güvenilirlik aralığı bulunmaktadır (onbinde 2.2'den binde 3.1 vakaya).

Çok düşük bir risk olsa da Mirtazapin ile tedavi altındaki hastalarda boğaz ağrısı, ateş, stomatit gibi diğer enfeksiyon belirtileri görüldüğünde ve buna total lökosit sayısında düşüş eşlik ettiğinde Mirtazapin ile tedaviye son verilmeli ve hasta yakından takip edilmelidir.

Bağımlılık riski:

Antidepresanlar bağımlılık yapıcı nitelikte olmasa da, ilacın uzun süre kullanılmasının ardından birdenbire kesilmesi halinde bulantı, baş ağrısı ve kırıklık görülebilir.

Aşağıda sıralanan rahatsızlıklara sahip hastalarda doz titrasyonu dikkatle uygulanmalı, kontroller düzenli olarak ve dikkatle yapılmalıdır:

- Epilepsi ve organik beyin hastalıkları;
 - deneyimler, mirtazapinle tedavi edilen hastalarda bunlarla çok ender olarak karşılaşıldığını göstermektedir;
- Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozuklukları;
 - Sarılık görülmesi durumunda tedavi kesilmelidir.
- Kalpte ileti bozuklukları, angina pectoris ve miyokard enfarktüsü gibi eş zamanlı kalp hastalıkları;
 - Eşzamanlı olarak kullanılan ilaçlar dikkatle titre edilmelidir.
- Hipotansiyon.
- Yaşlı hastalar,
Yaşlılar özellikle antidepresanların istenmeyen etkilerine karşı genelde daha hassastır. Klinik araştırmalarda, yaşlı hastalarda istenmeyen etkilerin diğer yaş gruplarına kıyasla daha sık görüldüğü yönünde herhangi bir bulgu elde edilmemiştir, ancak, yine de, bu konudaki deneyimler hala sınırlıdır.

Diğer antidepresanların kullanımında olduğu gibi, aşağıdaki rahatsızlıklara sahip hastalarda dikkatle kullanılması tavsiye edilir:

- İdrar yapma güçlüğü, örneğin, prostat hipertrofisi
 - ancak mirtazapinin antikolinerjik etkisi çok düşük olduğundan dolayı, bu tür problemlerle karşılaşılması beklenmez

- Akut dar açılı glokom, intraoküler basıncın yükselmesi
 - mirtazapinin antikolinergik etkisinin çok düşük olması sebebiyle, mirtazapinden kaynaklanan bir problem meydana gelmesi riski yine çok azdır
- Diabetes mellitus.

Diğer önlemler:

- ZESTAT'ın yardımcı maddelerinden birisi sıvı maltitol'dür. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Ayrıca tüm antidepresanlarda olduğu gibi aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Şizofren ve diğer psikişik bozukluğu olan hastalarda antidepresan uygulaması ile psikişik semptomlarda kötüleşme görülebilir, paranoid düşünceler şiddetlenebilir.
- Hastalar özellikle yan etkileri açısından antidepresanlara karşı daha hassastırlar, mirtazapinle yapılan klinik çalışmalar sırasında yaşlı hastalarda bildirilen yan etkiler diğer yaş gruplarına oranla daha sık olmamakla beraber bu ana kadar ki tecrübe de sınırlıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanılması kontrendikedir:

- Mirtazapin, MAO inhibitörleriyle (monoamin oksidaz inhibitorleri) kombinasyon halinde veya bu maddelerle tedavinin kesilmesinin ardından iki hafta içinde kullanılmamalıdır.

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır:

- In vitro araştırmalar, mirtazapinin bazı sitokrom P450 enzimlerinin (CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A) çok zayıf bir kompetitif inhibitörü olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca mirtazapin sitokrom P450 enzimleri ile (CYP2D6 ve CYP3A4, ve kısmen CYP1A2) metabolize edilmektedir. CYP3A4 inhibitörünün in vivo ortamda mirtazapinin farmakokinetikleri üzerinde nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir. Bu sebeple HIV proteaz inhibitörleri, ketokonazol gibi azol içeren antifungal ilaçlar, eritromisin ve nefazodon gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eşzamanlı olarak mirtazapin kullanıldığında, dikkatli olunması önerilir.
- Mirtazapin, alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki depresan etkisini artırabilir. Bu nedenle, hastalara alkollü içkilerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir.
- Mirtazapin, benzodiazepinlerin sedatif etkisini artırabilir; kombine kullanılmaları halinde dikkatli olunması önerilir.
- Selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinde (SSRI) olduğu gibi diğer serotonerjik etkin maddelerin (L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, SSRI, venlafaksin, lityum ve St. John's bitkisi – Hypericum perforatum – preparatları) birlikte kullanılması, serotonine eşlik eden etkilerin insidansını yükseltebilir. Bu aktif maddelerin mirtazapinle kombinasyon şeklinde kullanılması sırasında dikkatli olunması önerilir ve daha yakın klinik izlem gerekir.
- Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), Selektif Serotonin/Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI) grubu ilaçların, migren baş ağrısı olanlarda, 5-hidroksitriptamin reseptör agonisti ile birlikte kullanımı serotonerjik sendroma neden olabilir.
- Günde tek doz 30 mg mirtazapin, varfarin tedavisi gören hastalarda küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uluslararası normalize edilmiş oran (INR) artışına yol açmıştır. Varfarin ile mirtazapinin birlikte kullanımında INR izlenmesi önerilir.

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekmektedir:

- CYP3A4'ü indükleyen karbamazepin, mirtazapinin klerensini yaklaşık iki katı artırır, plazma seviyelerini %45-60 oranında azaltır. Mirtazapinle yapılan tedaviye ilaç metabolizmasını endükleyen karbamazepin veya başka bir madde (örneğin, rifampisin veya fenitoin) eklendiğinde mirtazapin dozunu artırmak gerekebilir. Bu maddelerle gerçekleştirilen tedaviye son verildiğinde de mirtazapin dozunu azaltmak gerekebilir.
- Simetidinle eşzamanlı kullanıldığında, mirtazapinin yararlanımı %50'den fazla bir oranda artabilir. Simetidinle tedavinin başında mirtazapin dozu azaltılmalı, simetidinle tedavinin sonunda ise yeniden artırılmalıdır.

Aşağıdaki etkin maddelerle eşzamanlı kullanılması mirtazapinin farmakokinetiğini etkilememektedir:

- İnsanlarda eşzamanlı mirtazapin ve lityum kullanımında herhangi bir klinik etki yada değişiklik gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle çocuklarda Mirtazapin'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

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.

ZESTAT gerekli olmadıkça (faydalarının risklerine kıyasla çok daha fazla olduğundan emin olunmadığı sürece) gebelik döneminde kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Mirtazapin'in plasentadan fetusa geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak düşük molekül ağırlığı sebebiyle fetusa ölçülebilir miktarda transfer beklenmelidir.

Mirtazapin'in kullanılmaya başlandığı 1996 yılından beri bu etkin maddenin gebelikte kullanımına bağlı sonuçlar hakkında herhangi bir vaka rapor edilmemiştir.

Laktasyon dönemi

Mirtazapin'in insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ZESTAT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ZESTAT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda mirtazapinin embriyotoksik ve genotoksik etkinin olmadığı gösterilmiş, fertiliteyi etkilemediği gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Mirtazapin, konsantrasyon ve reaksiyon kabiliyetini negatif yönde etkileyebilir. Tüm diğer antidepressanlarla tedavi edilen hastalarda olduğu gibi ZESTAT ile de tedavi gören hastalara da araba sürmemeleri ve sürekli konsantrasyon gerektiren, tehlike potansiyeli bulunan faaliyetlerden kaçınmaları uyarısı yapılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Depresif hastalarda, hastalığın durumuyla ilişkilendirilen bir dizi semptom görülür. Bu nedenle, bazen, hangi semptomların hastalığın kendisinden kaynaklandığını, hangilerinin Mirtazapinle tedavinin bir sonucu olduğunu belirlemek gerekir.

İlaça bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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 bozuklukları

Seyrek: Eozinofili, granülositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve trombositopeni gibi akut kemik iliği bozuklukları (ayrıca bkz, “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: İştah artışı

Seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Mani, kabuslar, kişide etki bırakan rüyalar

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Somnolans, sedasyon, başağrısı

Yaygın: Letarji, sersemlik, tremor

Yaygın olmayan: Parestezi, huzursuz bacak, senkop

Seyrek: Myoklonus

Çok seyrek: Konvülsiyonlar (travmalar), serotonin sendromu, oral parestezi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Geniş veya lokal ödem ve bunun sonucunda kilo alma

Seyrek: (Postüral) hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Konstipasyon, ağız kuruluğu

Yaygın: Bulantı, kusma, ishal

Çok seyrek: Ağızda ödem

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Serum transaminaz seviyelerinde yükselme

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Seyrek: Ekzantem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Eklem ve kas ağrıları, sırt ağrısı

Genel bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, periferik ödem

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mirtazapinin tek başına aşırı dozda kullanılmasıyla ilgili mevcut deneyimler sınırlıdır; ancak sonuçlar semptomların genelde hafif olduğunu göstermektedir. Taşikardi ve hafif hipertansiyon veya hipotansiyonla bağlantılı merkezi sinir sistemi depresyonu ve beraberinde zaman-mekân bilinci kaybını ile uzun süreli sedasyon gözlenmiştir. Aşırı dozda kullanım halinde mide lavajı yapılmalı ve yaşamsal işlevler için uygun semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antidepresanlar

ATC Kodu: N06AX11

Mirtazapin'in etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte antidepresan etkisinin santral presinaptik α_2 adrenerjik inhibitör reseptörlerin antagonize edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Böylece mirtazapin santral noradrenerjik ve serotonerjik aktiviteyi arttırmaktadır.

Mirtazapin aynı zamanda 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin potent bir antagonistidir. Ancak 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörleri üzerine anlamlı bir afinitesi bulunmamaktadır. Bu sebeple serotonerjik sinir iletimi özellikle HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörleri üzerinden gerçekleşmektedir.

Mirtazapinin santral sinir sisteminde ayrıca histamin H1 reseptörlerini de inhibe ettiği ve mirtazapinin sedatif etkilerinin bu santral H1 antagonizmadan kaynaklandığı bilinmektedir.

Mirtazapin muskarinik reseptörler üzerine orta dereceli bir etkiye sahiptir. Bu antikolinerjik yan etkilerin az olmasını açıklamaktadır.

Mirtazapinin periferik sinir sistemini de etkilediği gözlenmiştir: periferik α_1 reseptörlerini bloke edebilmektedir. Buna bağlı olarak tedavi sırasında ortostatik hipotansiyon görülen vakalar rapor edilmiştir.

Mirtazapinin iki farklı enantiomeri vardır ve her iki enantiomerin de antidepresan etkiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir: S(+) enantiomer α_2 ve 5-HT₂ reseptörlerinin blokajını, R(-) enantiomer ise 5-HT₃ reseptörlerinin blokajını sağlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Mirtazapin oral yoldan uygulandığında gastrointestinal kanaldan hızla ve kolayca absorbe edilir; oral biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Maksimum kan konsantrasyonuna uygulamadan yaklaşık iki saat sonra ulaşır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine yaklaşık %85 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Başlıca demetilasyon, oksidasyon ve bunları takiben konjügasyonla metabolize edilir. İnsan karaciğeri mikrozomlarıyla yapılan in vitro araştırmalarda sitokrom P450 enzimlerinden CYP2D6 ve CYP1A2'in mirtazapinin 8-hidroksi metabolitine dönüşümde görev aldığını göstermiştir; CYP3A4 ise, N-demetil ve N-oksit metabolitlerine dönüşümden sorumlu enzimdir. Demetil metaboliti farmakolojik açıdan aktiftir ve mirtazapinin kendisinininkiyle karşılaştırılabilir bir farmakokinetik profile sahiptir.

Eliminasyon:

Mirtazapin birkaç gün içinde tamamen metabolize edilerek idrarla ve feçesle atılır. Böbrek veya karaciğer yetmezliği neticesinde mirtazapinin klerensi azalabilir. Mirtazapinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 20 - 40 saattir. Bazı vakalarda kanda 65 saat sonra eser miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte özellikle genç erkeklerde yarılanma ömrü daha kısa olabilir. Uzun eliminasyon yarı ömrü sayesinde tedavide genellikle günde bir kez uygulama yeterlidir. Yaşlılarda ve erkeklerde; gençlere ve kadınlara göre mirtazapinin klerensi daha düşüktür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mirtazapin önerilen doz aralığında lineer farmakokinetik gösterir. Mirtazapin 3 - 4 gün içinde kararlı kan konsantrasyonuna ulaşır. Bunun ardından herhangi bir birikim olmaz.

Mirtazapinin farmakokinetik özellikleri gıda alımından etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mirtazapinin kronik kullanımı sıçanlarda ve köpeklerde klinik açıdan ilgili herhangi bir etkiye sebep olmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda fertiliteye herhangi bir etki tespit edilmemiştir, embriyotoksik etki gözlenmemiştir. Gen mutasyonları, kromozom ve DNA hasarının incelendiği bir dizi testte mirtazapinin genotoksik olmadığı gösterilmiştir. Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan karsinogenesis araştırmalarında sırasıyla tiroit bezi tümörleri ve hepatosellüler neoplazmalar görülmüştür. Ancak bu durum hepatik enzimleri endükleyen maddelerle uzun süre ve yüksek dozlarda yapılan tedaviyle ilişkilendirilmiş, türe özgü, genotoksik olmayan bir cevap olarak nitelendirilmiştir.

Mirtazapin kobay ve tavşanlara önerilen dozun sırasıyla 20 ve 17 katı dozlarda uygulandığında herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir..

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-metionin
Sodyum benzoat
Sodyum sakarin
Sitrik asit monohidrat
Gliserol
Sıvı maltitol
Portakal aroması

Mandalina aroması
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

66 ml çözelti (15 mg/ml) içeren kahverengi bir cam şişe ve bir dozajlama pompası içerir.

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

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.
No.4 34467
Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

221 / 97

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ