KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
VELORİN OD 30 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde

Mirtazapin	30.00 mg

Yardımcı maddeler

Aspartam	12.00 mg
Mannitol	115.95 mg

"Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız"

3. FARMASÖTİK FORM
Ağızda dağılan tablet
Beyaz ile beyaza yakın renkte, yuvarlak, bikonveks şeklinde, bir yüzünde "M2" 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:
Etkin 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 yanıta yol açmalıdır. Yeterli yanıt alınamadığı durumlarda, doz en yüksek doza kadar artırılabilir. Daha sonraki 2-4 haftada yanıt alınamaz ise tedavi kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Geriyatrik popülasyon:
Önerilen doz erişkinlerle aynıdır. Yaşlı hastalarda doz artırımı, tatminkar ve güvenilir bir cevabın alınabilmesi için yakın gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
VELORİN OD 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/min). 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 azalma, 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).

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, yüksek doz gece alınmalıdır).

Depresyonlu hastalar, semptomların tamamen ortadan kalktığından emin olabilmek için en az 6 ay olmak üzere 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 alınmalıdır. Tablet hızla dağılacaktır ve susuz yutulabilir.

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, majör depresif bozukluğun tedavisinde endikedir.

Çocuklarda ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanım:
VELORİN OD 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 kötüleşme:
Depresyon, artmış intihar etme düşünceleri, 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 gelemeyebileceği 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; Bu hastaların 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 gözlenmesi konusunda her an tetikte olmalı ve bu semptomların herhangi birisi fark edilirse hemen medikal yardım istenmelidir.

İntihar olasılığına bağlı olarak, özellikle tedavinin başlangıcında, hastaya sadece sınırlı sayıda VELORİN OD ağızda dağılan tablet verilmelidir.

Kemik iliği depresyonu:
VELORİN OD ile yapılan tedavilerde, genellikle granülositopeni veya agranülositoz şeklinde ortaya çıkan 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 dönüşlü 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:
Aşağıdaki gruplara giren hastalarda dikkatli bir doz ayarlamasının yanı sıra, hastanın düzenli ve yakın takibi gereklidir:

- 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 (10 ml/dak ≤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 (40 ml/dak ≤ kreatinin klerensi < 80 ml/dakika) olan hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.
- İleti bozuklukları, angina pektoris 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 hususlara dikkat edilmelidir:

- Antidepresan ilaçların, şizofren veya diğer psikotik bozuklukları olan hastalara verilmesi halinde, psikotik semptomlarda kötüleşme meydana gelebilir, paranoid düşüncelerde artma olabilir.
- Bipolar bozukluğun depresif evresinin tedavisinde, manik evreye geçiş görülebilir.

Mani/hipomani öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir. Mirtazapin, manik evreye giren herhangi bir hastada kesilmelidir.

- VELORİN OD bağımlılık yapmamasına rağmen, pazarlama-sonrası deneyimler, uzun süreli kullanımdan sonra tedavinin ani kesilmesinin, bazen çekilme semptomlarıyla sonuçlanabildiğini göstermektedir. Geri çekilme reaksiyonlarının çoğu hafiftir ve kendini sınırlayan biçimdedir. Baş dönmesi, ajitasyon, anksiyete, baş ağrısı ve kusma; çeşitli geri çekilme semptomları arasında en sık bildirilenlerdir. Bunar çekilme semptomu olarak bildirilmiş olmalarına rağmen, bu semptomların altta yatan hastalığa ait olabileceği düşünülmelidir. Bölüm 4.2'de de bildirildiği gibi mirtazapin tedavisi azaltılarak kesilmelidir.
- (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 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 yaştakiler 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, irritabilite ve delirium ve koma yönünde ilerleyen aşırı ajitasyon dahil mental durum değişiklikleridir. Pazarlama sonrası deneyimde, yalnızca VELORİN OD ile tedavi edilen hastalarda serotonin sendromunun çok nadir olarak ortaya çıktığı görülmüştür (bakınız bölüm 4.8).

Yaşlı hastalar:
Yaşlı hastalar, 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, 12 mg aspartam içerir. Fenilketanüri hastaları için zararlı olabilir.

Mannitol:
VELORİN OD 115.95 mg mannitol ihtiva eder. Hafif derecede laksatif etkisi 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 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 H_1 antagonistleri, opioidler) etki artırabilir. Bu ilaçlar mirtazapin ile birlikte reçete edildiğinde uyarı yapılmalıdır.
- Mirtazapin alkolün merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu etkisini artırabilir. Bu nedenle mirtazapin kullanırken hastalara alkollü içeceklerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir.
- Günde tek doz 30 mg mirtazapin, varfarin tedavisi gören hastalarda küçük fakat istatiksel 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:

- CYP3A4 indükleyicileri olan karbamazepin ve fenitoin ile mirtazapin klerensi yaklaşık iki kat artar, ortalama plazma mirtazapin konsantrasyonları sırasıyla %60 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 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 arttırabilir. 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 özelliklerini etkilememiştir.

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/ embriyonel/ fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
VELORİN OD gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VELORİN OD, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta derecede etkili olabilir. VELORİN OD, konsantrasyon ve dikkat üzerinde olumsuz etki gösterebilmektedir (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.

Tablo 1, 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.

Tablo 1. VELORİN OD'nin advers reaksiyonları

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (>1/100-<1/10)	Yaygın olmayan (>1/1000-≤1/100)	Seyrek (>1/10000-≤1/1000)	Çok seyrek (≤1/10000)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları					*Kemik iliği depresyonu (granülositopeni agranülositoz, aplastik anemi trombositopeni) *Eozinofili
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	*Kilo artışı[1] *İştah artışı[1]				Hiponatremi
Psikiyatrik bozukluklar		*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]
Sinir sistemi bozuklukları	*Somnolans[1,4] *Sedasyon[1,4] *Baş ağrısı	*Letarji[1] *Sersemlik *Tremor	*Parestezi[2] *Huzursuz bacak *Senkop	*Myoklonus	*Konvülsiyonlar (travmalar) *Serotonin sendromu *Oral parestezi
Vasküler bozukluklar		*Ortostatik hipotansiyon	*Hipotansiyon[2]		
Gastrointestinal bozukluklar	*Ağız kuruluğu	*Bulantı[3] *Diyare[2] *Kusma[2]	*Oral hipoestezi		*Ağızda ödem
Hepatobiliyer bozukluklar				*Serum trans-aminazlarında yükselme	
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları		*Egzantem[2]			*Stevens-Johnson sendromu *Büllöz dermatit *Eritema multiforme *Toksik epidermal nekroliz
Kas, iskelet ve bağ dokusu bozuklukları		*Artralji *Miyalji *Sırt ağrısı[1]			
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin koşullar		*Periferik ödem[1] *Yorgunluk			

[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-glutamiltransferazda geçici artışlar gözlenmiştir (ancak bunlara eşlik eden advers olaylar VELORİN OD tedavisi sırasında, plaseboya eşlik edenlerden istatistik anlam taşıyacak şekilde daha sık görülmemiştir).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tek başına VELORİN OD doz aşımı ile mevcut deneyimler doz aşımında gözlenen semptomların hafif şiddette 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 aşımlarında ve tedavi edici dozdan çok yüksek dozlarda daha ciddi (ölümü de içeren) sonuçlarla karşılaşma olasılığı vardır.

Doz aşımı olgularında, yaşamsal işlevler için uygun semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Aynı zamanda aktif kömür veya gastrik lavaj da düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC Kodu: N06AX11

Mirtazapin, merkezi noradrenerjik ve serotonerjik sinir iletimini artıran, santral etkili aktif presinaptik bir α2-antagonistidir. Artmış seratonerjik 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 α2 ve 5-HT2 reseptörlerini, R (-) enantiomeri ise 5-HT3 reseptörlerini bloke etmektedir.

Mirtazapinin sedatif etkilerinden histamin H1-antagonistik etkisi sorumludur. Pratik olarak antikolinerjik aktivitesi yoktur ve terapötik dozlarda kardiyovasküler sistem üzerinde herhangi bir etki görülmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim: VELORİN OD ağız yolundan alındıktan sonra etkin bileşik olan mirtazapin, hızlı ve iyi absorbe edilmektedir (biyoyararlanım ≈ %50).

Dağılım: Yaklaşık 2 saat sonra pik plazma düzeyine ulaşmaktadır. Mirtazapinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %85 düzeyindedir.

Biyotransformasyon: Mirtazapinin büyük bir kısmı metabolize edilmekte ve birkaç gün içerisinde idrar ve feçes ile atılır. Majör biyotransformasyon yolları demetilasyon, oksidasyon ve bunları takiben konjügasyondur. İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalardan elde edilen veriler, CYP2D6 ve CYP1A2 isimli sitokrom P450 enzimlerinin, mirtazapinin 8-hidroksi metabolitinin, CYP3A4'ün ise N-demetil ve N-oksid metabolitlerinin oluşumundan sorumlu olduğunu göstermektedir. Demetil metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve ana bileşik ile aynı farmakokinetik profile sahip izlenimi vermektedir.

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde mirtazapinin klerensi azalabilmektedir.

Eliminasyon: Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 20-40 saattir; 65 saate varan daha uzun yarılanma ömrüne nadiren rastlandığı olmuştur ve genç erkeklerde daha kısa yarılanma ömrü görülmüştür. Eliminasyon yarılanma ömrü günde tek doz uygulamaya imkan vermektedir. Daha fazla birikim olmayan sabit plazma düzeylerine 3-4 gün sonra ulaşır. Mirtazapin önerilen doz aralığında lineer bir farmakokinetik profile sahiptir. Gıda alımının mirtazapinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur.

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 fötus 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
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25^0C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
VELORİN çocuk kilitli, çekilip çıkarılabilir, rijit bir şerit içine ambalajlanmıştır. Şerit, kağıt, plastik film ve alüminyum folyodan oluşan tabakaya iliştirilmiş bir alüminyum folyo ve plastik film tabakasıdır ve ayrıca ısıya duyarlı bir üst tabakaya sahiptir. Tablet bölmeleri, perforasyonlarla ayrılmıştır.
Plastik filmde şu maddeler kullanılmıştır: Opa-Alüminyum-PVC
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
Actavis Group PTC ehf/İzlanda lisansı ile
Actavis İlaçları A.Ş
Gültepe Mah. Polat İş Merkezi 34394 Levent/Şişli– İSTANBUL
Tel: 0 212 316 67 00
Fax: 0 212 264 42 68 / 0 212 279 53 03

8. RUHSAT NUMARASI
242/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 04.06.2012
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ