

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirtagen, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mirtagen, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Mirtagen, 45 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 15 mg tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg mirtazapiny
Każda 30 mg tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg mirtazapiny.
Każda 45 mg tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 45 mg mirtazapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtagen 15 mg zawiera 3 mg aspartamu.
Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtagen 30 mg zawiera 6 mg aspartamu.
Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej Mirtagen 45 mg zawiera 9 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 15 mg:

Biała, okrągła tabletka oznakowana po jednej stronie kodem „36”, a po drugiej stronie literą „A”.

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 30 mg:

Biała, okrągła tabletka oznakowana po jednej stronie kodem „37”, a po drugiej stronie literą „A”.

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 45 mg:

Biała, okrągła tabletka oznakowana po jednej stronie kodem „38”, a po drugiej stronie literą „A”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów dużej depresji u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Skuteczna dawka dobową wynosi zazwyczaj od 15 do 45 mg. Leczenie należy rozpocząć od dawki początkowej wynoszącej 15 mg lub 30 mg.

Działanie mirtazapiny zwykle zaczyna być widoczne po 1-2 tygodniach stosowania. Leczenie właściwą dawką powinno dawać dobre wyniki po 2-4 tygodniach. W przypadku braku odpowiedniej reakcji na lek dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej. Jeśli w ciągu następnych 2-4 tygodni nie nastąpi poprawa kliniczna, leczenie należy przerwać.

W przypadku pacjentów chorujących na depresję właściwy okres leczenia powinien trwać co najmniej 6 miesięcy, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Zaleca się stopniowe zakończenie leczenia mirtazapiną, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się taką samą dawkę, jak u osób dorosłych. U pacjentów w podeszłym wieku zwiększanie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą, aby uzyskać zadowalającą i bezpieczną odpowiedź kliniczną.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek klirens mirtazapiny może być zmniejszony (klirens kreatyniny < 40 ml/min). Należy to uwzględnić w przypadku przepisywania produktu Mirtagen tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony. Należy to uwzględnić w przypadku przepisywania mirtazapiny pacjentom z takimi zaburzeniami, zwłaszcza z ciężkimi zaburzeniami wątroby, gdyż nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Mirtagen u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie wykazano skuteczności leku w dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1), a także z powodów bezpieczeństwa jego stosowania (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Mirtazapina ma okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 20-40 godzin i w związku z tym mirtazapinę można stosować raz na dobę. Lek najlepiej przyjmować w pojedynczej dawce dobowej, wieczorem, przed pójściem spać.

Mirtazapinę można również podawać w dwóch dawkach podzielonych równomiernie w ciągu doby (jedna dawka rano i druga wieczorem, większą dawkę należy przyjmować wieczorem).

Tabletki należy przyjmować doustnie. Tabletkę szybko się rozpadnie i można ją połknąć bez popijania wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na mirtazapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie mirtazapiny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Mirtazapiny nie stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W toku prób klinicznych obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) i wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze oraz przejawy gniewu) częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli, ze względu na stan pacjenta zostanie jednak podjęta decyzja o podaniu leku, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie wystąpią u niego objawy samobójcze. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia się i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do momentu uzyskania istotnej remisji. W związku z tym, że w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłuższego okresu może nie być poprawy, pacjentów należy starannie obserwować aż do czasu

wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający w istotnym stopniu skłonności samobójcze jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i w czasie leczenia należy ich poddać ścisłej obserwacji. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku i w przypadku zmiany dawki, należy dokładnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Ze względu na możliwość samobójstwa, szczególnie na początku leczenia, pacjent powinien otrzymać najmniejszą liczbę tabletek mirtazapiny umożliwiającą odpowiednie leczenie, co pozwoli zminimalizować ryzyko przedawkowania.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia mirtazapiną opisywano przypadki zahamowania czynności szpiku, występujące zwykle w postaci granulocytopenii lub agranulocytozy. Odwracalna agranulocytoza była opisywana jako rzadko występująca w badaniach klinicznych z mirtazapiną. W okresie po wprowadzeniu mirtazapiny do obrotu, opisano rzadkie przypadki agranulocytozy, najczęściej odwracalne, ale w niektórych przypadkach śmiertelne. Śmiertelne przypadki najczęściej dotyczyły pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz powinien być wyczulony na takie objawy jak gorączka, ból gardła, zapalenie jamy ustnej lub inne objawy infekcji. W razie wystąpienia tych objawów należy zaprzestać leczenia i wykonać badanie krwi.

Żółtaczka

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia żółtaczki.

Stany wymagające nadzoru

Ostrożne dawkowanie oraz systematyczna i ścisła kontrola są konieczne w przypadku pacjentów z:

- padaczką i organicznym uszkodzeniem mózgu: chociaż doświadczenia kliniczne wskazują, że podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, w czasie leczenia mirtazapiną napady padaczkowe występują rzadko. Mirtazapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których występowały w przeszłości napady padaczkowe. W przypadku pojawienia się napadów padaczkowych lub zwiększenia częstości ich występowania w trakcie leczenia, lek należy odstawić.
- zaburzeniami czynności wątroby: po doustnym podaniu 15 mg mirtazapiny w pojedynczej dawce u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami wątroby, klirens mirtazapiny może być w przybliżeniu 35 % zmniejszony w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone o około 55%.
- zaburzeniami czynności nerek: po podaniu doustnym 15 mg mirtazapiny w dawce pojedynczej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 10 ml/min) klirens mirtazapiny był zmniejszony odpowiednio o 30 % i 50 % w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Średnie stężenie mirtazapiny w osoczu było zwiększone odpowiednio o około 55 % i 115 %. Nie było znaczących różnic u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min) w porównaniu do grupy kontrolnej.
- chorobami serca, takimi jak zaburzenia przewodzenia, dławica piersiowa czy przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, należy podjąć zwykłe środki ostrożności i starannie dobrać dawki stosowanych jednocześnie leków.

- niskim ciśnieniem tętniczym.
- cukrzycą: u pacjentów z cukrzycą leki przeciwdepresyjne mogą zmieniać kontrolę glikemiczną. Może być konieczna zmiana dawki insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących. Doradza się stały nadzór lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zwrócić uwagę na:

- Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychiatrycznymi może pogorszyć ich stan. Mogą ulec nasileniu objawy paranoidalne.
- Podczas leczenia fazy depresji w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, może nastąpić przejście w fazę maniakałną. Pacjenci z historią manii i (lub) hipomanii powinni być starannie obserwowani. Należy zaprzestać podawania mirtazapiny u pacjenta wchodzącego w fazę maniakałną.
- Chociaż mirtazapina nie powoduje uzależnienia, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że nagłe zakończenie podawania leku po dłuższym okresie jego stosowania może czasem powodować objawy odstawienne. W większości objawy odstawienia są łagodne i samoistnie ustępują. Wśród różnych opisywanych objawów abstynencji po odstawieniu leku najczęściej opisywano zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, bóle głowy i nudności. Chociaż były one opisywane jako objawy abstynencji po odstawieniu leku, mogą być związane również z samą chorobą. Jak zalecono w punkcie 4.2, wskazane jest stopniowe zakończenie leczenia mirtazapiną.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu, jak w przypadku rozrostu gruczołu krokowego oraz u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, (choć w tym przypadku lek Mirtagen nie będzie miał większego wpływu ze względu na słabe działanie przeciwcholinergiczne).
- Akatyzja (niepokój psychoruchowy): stosowanie leków przeciwdepresyjnych związane jest z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu, często związaną z niemożnością utrzymania jednej pozycji: siedzącej lub stojącej. W większości przypadków występuje ona w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.
- Wydłużenie odstępu QT: W okresie stosowania mirtazapiny po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”, tachykardii komorowej i nagłych zgonów. Większość tych doniesień dotyczyła przedawkowania produktu leczniczego lub pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym osób stosujących jednocześnie produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 4.9). Należy zachować ostrożność, przepisując mirtazapinę pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego albo osobom, w których rodzinie występowały przypadki wydłużenia odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QTc.

Hiponatremia

Bardzo rzadko podczas stosowania mirtazapiny zgłaszano występowanie hiponatremii wywołanej prawdopodobnie niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, ang. syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH). Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak w podeszłym wieku lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię.

Zespół serotoninowy

Interakcje z lekami serotoninergicznymi: zespół serotoninowy może wystąpić podczas skojarzonego podawania leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i innych leków serotoninergicznych (patrz punkt 4.5). Objawy zespołu serotoninowego to: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, zaburzenia funkcji vegetatywnych z możliwymi szybkimi zmianami czynności życiowych, zaburzenia świadomości w tym splątanie, pobudliwość i narastająca agitacja prowadząca do majaczenia i śpiączki. W przypadku pojawienia się takich objawów należy przerwać leczenie mirtazapiną i zastosować leczenie objawowe. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

wynika, że u pacjentów przyjmujących tylko mirtazapinę zespół serotoninowy występuje bardzo rzadko (patrz punkt 4.8).

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

W związku z leczeniem mirtazapiną zgłaszano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry oraz rumień wielopostaciowy, które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon.

W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na tego typu reakcje należy niezwłocznie zaprzestać stosowania mirtazapiny.

Jeśli podczas przyjmowania mirtazapiny u pacjenta wystąpi jedna z takich reakcji, w żadnym przypadku nie wolno powtórnie rozpoczynać leczenia mirtazapiną u tego pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są często bardziej wrażliwi, szczególnie na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych. Z badań klinicznych mirtazapiny wynika, że u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane nie występują częściej niż w innych grupach wiekowych.

Aspartam

Produkt leczniczy Mirtagen, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, zawiera aspartam, pochodną fenyloalaniny. Każda tabletka zawierająca 15 mg, 30 mg i 45 mg mirtazapiny zawiera odpowiednio 1,68 mg, 3,36 mg i 5,04 mg fenyloalaniny. Aspartam przyjmowany doustnie jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Nie należy stosować mirtazapiny jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu terapii inhibitorami MAO. W odwrotnej sytuacji powinno również upłynąć około dwa tygodnie zanim pacjenci leczeni mirtazapiną będą mogli rozpocząć terapię inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).
Dodatkowo, tak jak w przypadku leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), skojarzone podawanie mirtazapiny z innymi substancjami czynnymi leków serotoninergicznych (L- tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, błękit metylenowy, SSRI, wenlafaksyna, sole litu i preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego -*Hypericum perforatum*) może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z serotoniną (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność i starannie obserwować pacjenta jeżeli podaje się mirtazapinę w skojarzeniu z tymi substancjami.
- Mirtazapina może nasilać sedatywne właściwości benzodiazepin i innych leków uspokajających (najbardziej leków przeciwpsychotycznych, antagonistów H1 przeciwhistaminowych, opioidów). Należy zachować ostrożność zapisując takie leki jednocześnie z mirtazapiną.
- Mirtazapina może nasilać hamujące działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy. Pacjentom należy doradzać, aby unikali spożywania alkoholu podczas terapii mirtazapiną.
- Mirtazapina w dawce 30 mg raz na dobę powodowała niewielkie, ale istotne statystycznie zwiększenie wartości INR u osób leczonych warfaryną. W związku z tym, że nie można wykluczyć silniejszego działania po większej dawce mirtazapiny, w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny i mirtazapiny zaleca się monitorowanie współczynnika INR.
- W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych lub antybiotyków), może być zwiększone

ryzyko wydłużenia odstępu QT i (lub) wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (np. częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”).

Interakcje farmakokinetyczne

- Karbamazepina i fenytoina, leki indukujące CYP3A4, zwiększały klirens mirtazapiny około dwukrotnie, powodując zmniejszenie stężenia mirtazapiny w osoczu o 45% do 60%. W razie dołączania karbamazepiny lub innego leku indukującego metabolizm wątrobowy (takiego jak ryfampicyna) do terapii mirtazapiną, może zaistnieć konieczność zwiększenia dawki mirtazapiny. W przypadku odstawiania takiego leku, konieczne może być zmniejszenie dawki mirtazapiny.
- Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, zwiększa stężenie w osoczu i AUC mirtazapiny odpowiednio o około 40 % i 50 %.
- Równoczesne podawanie cymetydyny (słaby inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) z mirtazapiną, może zwiększyć średnie stężenie mirtazapiny w osoczu o więcej niż 50%. Należy zachować ostrożność i zmniejszyć dawkę w sytuacji równoczesnego podawania mirtazapiny z silnymi inhibitorami CYP3A4, inhibitorami proteazy HIV, azolowymi środkami przeciwgrzybicznymi, erytromycyną, cymetydyną lub nefazodonem.
- Badania interakcji nie wykazały żadnych istotnych zmian farmakokinetycznych w przypadku równoczesnego podawania pacjentom mirtazapiny z paroksetyną, amitryptyliną, rysperydonem czy litem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące stosowania mirtazapiny u kobiet w ciąży nie wykazują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego o znaczeniu klinicznym, jakkolwiek zaobserwowano zwiększenie toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) u kobiet w ciąży, zwłaszcza zaawansowanej, może podwyższać ryzyko przewlekłego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN, ang. *persistent pulmonary hypertension in the newborn*). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem mirtazapiną, nie można wykluczyć takiego ryzyka, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (zwiększenie stężenia serotoniny).

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania mirtazapiny kobietom w ciąży. Jeżeli mirtazapina jest przyjmowana w czasie ciąży lub krótko przed porodem zaleca się obserwację noworodka ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach oraz ograniczone badania u ludzi wykazują, że mirtazapina jest wydzielana w bardzo niewielkich ilościach z mlekiem. Należy podjąć decyzję czy należy kontynuować lub zaprzestać karmienia piersią czy kontynuować lub zaprzestać terapii mirtazapiną biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii mirtazapiną dla kobiety.

Płodność

Niekliniczne badania toksyczności przeprowadzone u zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mirtazapina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mirtazapina może zaburzać koncentrację i czujność (szczególnie w początkowym okresie terapii). Pacjenci powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, które

wymagają czujności i dobrej koncentracji, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwane maszyn, w dowolnym momencie, gdy lek ma na to wpływ.

4.8 Działania niepożądane

U pacjentów z depresją występuje szereg objawów, które są związane z samą chorobą. Czasami więc trudno ocenić, które objawy są wynikiem samej choroby, a które są spowodowane leczeniem mirtazapiną.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u więcej niż 5% pacjentów leczonych mirtazapiną w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach (patrz poniżej) to: senność, uspokojenie, suchość w jamie ustnej, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zawroty głowy i zmęczenie.

W związku z leczeniem mirtazapiną zgłaszano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry oraz rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wszystkie randomizowane kontrolowane placebo badania u pacjentów (w tym wskazania inne niż ciężkie zaburzenie depresyjne) były oceniane pod względem działań niepożądanych mirtazapiny. Metaanaliza dotyczyła 20 badań, w których planowany czas leczenia wynosił do 12 tygodni, z udziałem 1501 pacjentów (134 osobolat) przyjmujących mirtazapinę w dawce do 60 mg i 850 pacjentów (79 osobolat) przyjmujących placebo. Fazy przedłużenia tych badań zostały wyłączone, w celu zachowania porównania z placebo.

Tabela 1 pokazuje dane dotyczące kategorii częstości występowania działań niepożądanych, które wystąpiły statystycznie znamienne częściej podczas leczenia mirtazapiną w porównaniu do placebo. Dodano również działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie wyznaczono na podstawie częstości ich występowania w badaniach klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych raportowanych spontanicznie, których nie obserwowano u pacjentów w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z mirtazapiną, sklasyfikowano jako częstość „nieznana”.

Tabela 1. Działania niepożądane produktu Mirtagen

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					• Zahanowienie czynności szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, anemia plastyczna, trombocytopenia) • Eozynofilia
Zaburzenia endokrynologiczne					• Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego • Hiperprolaktynemia (oraz związane z nią objawy)

					mleketoku i przerostu gruczołów sutkowych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	• Zwiększenie masy ciała ¹ • Zwiększony apetyt ¹				• Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		• Nietypowe sny • Dezorientacja • Lęk^{2,5} • Bezsenność^{3,5}	• Koszmary senne² • Mania • Pobudzenie² • Omamy • Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzyja, hiperkinezyja)	• Agresja	• Myśli samobójcze⁶ • Zachowania samobójcze⁶ • Somnambulizm (lunatyzm)
Zaburzenia układu nerwowego	• Senność^{1, 4} • Uspokojenie^{1, 4} • Ból głowy²	• Letarg¹ • Zawroty głowy • Drżenie • Amnezja⁷	• Paraestezja² • Zespół niespokojnych nóg • Omdlenie	• Mioklonie	• Drgawki (napady padaczki) • Zespół serotoninowy • Parestezja jamy ustnej • Dyzartria – mowa bezgłośna
Zaburzenia naczyniowe		• Hipotonia ortostatyczna	• Niedociśnienie ²		
Zaburzenia żołądka i jelit	• Suchość w jamie ustnej	• Nudności³ • Biegunka² • Wymioty² • Zaparcia¹	• Niedoczulica jamy ustnej	• Zapalenie trzustki	• Obrzęk jamy ustnej • Zwiększone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				• Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		• Wysypka ²			• Zespół Stevensa-Johnsona • Pęcherzowe zapalenie skóry • Rumień wielopostaciowy • Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka • Reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		• Ból stawów • Ból mięśni • Ból pleców¹			• Rabdomioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych					• Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					• Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		• Obrzęki obwodowe ¹ Zmęczenie			• Obrzęk uogólniony • Obrzęk miejscowy
Badania laboratoryjne					• Zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny

¹ W badaniach klinicznych te działania występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania mirtazapiny niż placebo.

² W badaniach klinicznych te działania występowały częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny, jakkolwiek nie było to częściej znamienne statystycznie.

³ W badaniach klinicznych te działania występowały znamienne statystycznie częściej podczas stosowania placebo niż mirtazapiny.

⁴ Uwaga: zwykle zmniejszenie dawki nie prowadzi do zmniejszenia senności i uspokojenia, ale może wpływać ujemnie na skuteczność działania przeciwdepresyjnego.

⁵ Zwykle podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych niepokój i bezsenność (które mogą być objawami depresji) mogą się rozwinąć lub pogorszyć. W czasie leczenia mirtazapiną raportowano pojawienie się po raz pierwszy lub pogorszenie niepokoju i bezsenności.

⁶ Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych raportowano podczas stosowania mirtazapiny lub krótko po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4)

⁷ W większości przypadków pacjenci wyzdrowieli po odstawieniu leku

W ocenie laboratoryjnej badań klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz i gamma-glutamyltransferazy (jakkolwiek związanych z tym działań niepożądanych nie zgłaszano znamienne statystycznie częściej w grupie stosującej mirtazapinę niż w grupie placebo).

Dzieci i młodzież:

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci często obserwowano następujące działania niepożądane: zwiększenie masy ciała, pokrzywkę i hipertriglicydemię (patrz również punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące przedawkowania samej mirtazapiny wskazuje, że objawy przedawkowania są zwykle łagodne. Opisywano hamowanie ośrodkowego układu nerwowego z dezorientacją i przedłużonym działaniem sedatywnym oraz tachykardię i łagodne nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie tętnicze. Istnieje jednak możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń (w tym powodujących zgon) w dawkach dużo większych niż terapeutyczne, szczególnie w mieszanych przedawkowaniach. W tych przypadkach zgłaszano również występowanie wydłużenia odstępu QT i częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe, należy monitorować zapis EKG oraz rozważyć podanie węgla aktywnego lub zastosować płukanie żołądka.

Dzieci i młodzież

W przypadku przedawkowania u dzieci i młodzieży należy podjąć odpowiednie działania opisane dla postępowania w przypadku dorosłych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne

Kod ATC: N06AX11

Mechanizm działania lub działanie farmakodynamiczne

Mirtazapina jest działającym ośrodkowo antagonistą presynaptycznych receptorów α_2 , zwiększającym ośrodkowe neuroprzekątnictwo noradrenergiczne i serotoninerdyczne. Nasilenie neurotransmisji serotoninerdycznej odbywa się przez specyficzne receptory 5-HT₁, gdyż receptory 5-HT₂ i 5-HT₃ są blokowane przez mirtazapinę. Przypuszcza się, że za działanie przeciwdepresyjne odpowiedzialne są oba enancjomery mirtazapiny, enancjomer S(+) poprzez blokowanie receptorów α_2 i 5-HT₂ oraz enancjomer R(-) poprzez blokowanie receptorów 5-HT₃.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Antagonistyczne działanie mirtazapiny na receptory histaminowe H₁ odpowiada za jej właściwości sedatywne. Mirtazapina nie ma praktycznie żadnego działania przeciwcholinergicznego, a w dawkach terapeutycznych ma jedynie ograniczony wpływ (np. niedociśnienie ortostatyczne) na układ sercowo-naczyniowy.

Wpływ mirtazapiny na odstęp QTs był oceniany w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo i moksyflokscyną u 54 zdrowych wolontariuszy, przy zastosowaniu regularnej dawki 45 mg i supratherapeutycznej dawki 75 mg. Liniowe modelowanie e-max sugerowało, że wydłużenie odstępów QTc pozostawało poniżej progu dla klinicznie znaczącego wydłużenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono dwa, randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo z udziałem dzieci i młodzieży w wieku 7-18 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym (n=259 przy zastosowaniu zmiennej dawki przez pierwsze 4 tygodnie (15-45 mg mirtazapiny), a następnie zmiennej dawki (15, 30 lub 45 mg mirtazapiny) przez kolejne 4 tygodnie. Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy mirtazapiną i placebo w punkcie pierwszorzędowym i drugorzędowym. Zaobserwowano znaczące zwiększenie masy ciała (>7%) u 48,8% pacjentów leczonych mirtazapiną w porównaniu do 5,7% otrzymujących placebo. Często obserwowano również pokrzywkę (11,8% vs 6,8%) oraz hipertriglicerydemię (2,9% vs 0%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mirtazapiny, substancja czynna - mirtazapina jest dobrze i szybko wchłaniana (biodostępność $\approx$ 50 %), osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach.

Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na farmakokinetykę mirtazapiny.

Dystrybucja

Stopień wiązania mirtazapiny z białkami osocza wynosi około 85%.

Metabolizm

Główne drogi przemian metabolicznych to demetylacja i utlenianie, a następnie sprzęganie. Wyniki badań *in vitro* mikrosomów wątroby człowieka wskazują, że enzymy CYP2D6 i CYP1A2 cytochromu P450 uczestniczą w tworzeniu się 8-hydroksymetabolitu mirtazapiny, natomiast enzym CYP3A4 uważa się za odpowiedzialny za tworzenie metabolitów N-demetylowych i N-oksydowych. Metabolit demetylowy jest aktywny farmakologicznie i wydaje się mieć taki sam profil farmakokinetyczny jak substancja czynna.

Eliminacja

Mirtazapina ulega szybkiej przemianie i jest wydalana z moczem i kałem w ciągu kilku dni.

Okres półtrwania eliminacji wynosi 20-40 godzin; sporadycznie obserwowano dłuższe okresy półtrwania do 65 godzin, a także krótsze - u młodych mężczyzn. Okres półtrwania mirtazapiny jest dostatecznie długi, aby uzasadnić podawanie produktu leczniczego w jednorazowej dawce dobowej. Stan stacjonarny osiągany jest po 3-4 dniach, po czym nie następuje już dalsza kumulacja leku.

Liniowość lub nieliniowość

Mirtazapina stosowana w zalecanej dawce wykazuje farmakokinetykę liniową.

Szczegółne grupy pacjentów

W wyniku zaburzeń czynności nerek lub wątroby klirens mirtazapiny może być zmniejszony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród u szczurów i królików nie obserwowano działania teratogennego. Po dwukrotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do maksymalnej ekspozycji terapeutycznej u ludzi wystąpił wzrost strat poimplantacyjnych, zmniejszenie masy ciała miotów i zmniejszenie przeżycia młodych w czasie pierwszych trzech dni laktacji u szczurów.

Nie stwierdzono genotoksyczności mirtazapiny w szeregu badań na mutacje genowe i chromosomalne oraz uszkodzenia DNA. Guzy tarczycy zaobserwowane w trakcie badania rakotwórczości na szczurach, jak również nowotwór wątrobowo-komórkowy zaobserwowany w trakcie badania rakotwórczości na myszach, uważa się za specyficzne dla gatunku, a nie genotoksyczne reakcje związane z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami substancji indukujących enzymy wątrobowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Aspartam (E951)
Aromat truskawkowo-guaranowy
Aromat mięty pieprzowej
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Poliamid/Aluminium /Poliester

Dostępne są następujące opakowania:

6, 12, 18, 30, 48, 60, 90, 96 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania leku

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mirtagen 15 mg: 14136

Mirtagen 30 mg: 14137

Mirtagen 45 mg: 14138

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/10/2007

Data przedłużenia pozwolenia: 31/05/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2022